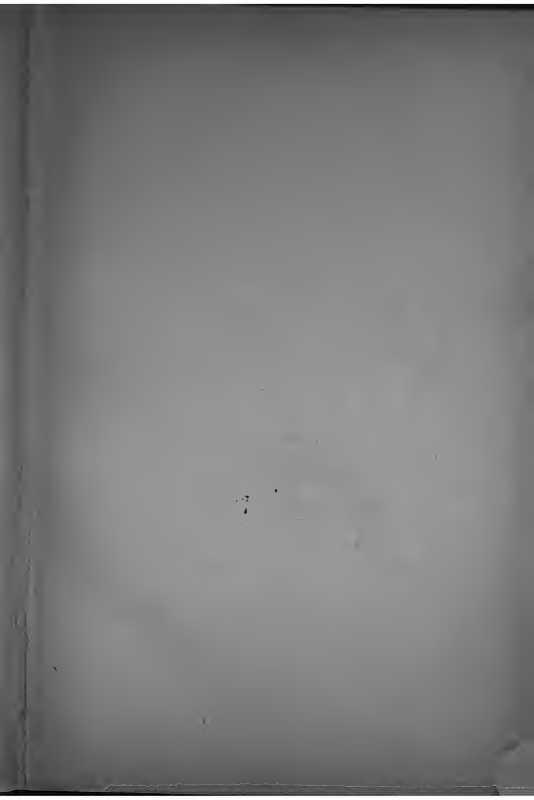








Beihefte

zum

Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene

unter besonderer Berücksichtigung

der Pathologie und Therapie.

Band XI (1907).

Mit besonderer Unterstützung des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg und der Deutschen Kolonial-Gesellschaft

herausgegeben von

Dr. **C. Mense**, Cassel.

Mit 9 Tafeln.

Inhalt:



Leipzig, 1907.

Verlag von Johann Ambrosius Barth

Roßplatz 17.

Beihefte

zum

Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene

unter besonderer Berücksichtigung

der Pathologie und Therapie.

Band XI.

Mit besonderer Unterstützung des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg und der Deutschen Kolonial-Gesellschaft

herausgegeben von

Dr. **C. Mense**, Cassel.

1907. Beiheft 1.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie

Von

Dr. H. Viereck,
Oberarzt III. Bat. 4. Thüringischen Infanterie-Regiments Nr. 72,
kommandiert zum Institut für Schiffs- und
Tropenkrankheiten.

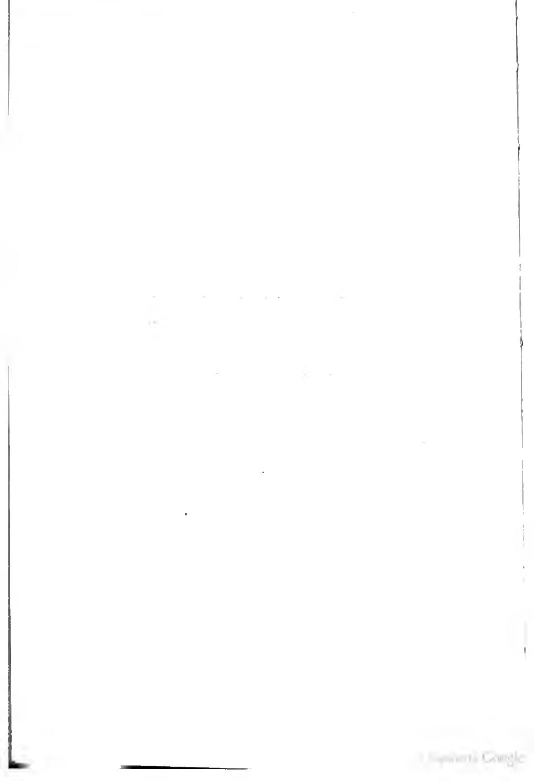
(Aus dem Seemannskrankenhause und Institut für Schiffs- und
Tropenkrankheiten. Direktor: Medizinalrat Prof. Dr. B. Nocht.)

Mit 3 Tafeln.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Inhaltsverzeichnis.



Die Krankheitserscheinungen, die wir in dem Begriff der Dysenterie zusammenfassen, sind einfach und klar. Sie sind schon in den ältesten medizinischen Berichten einheitlich dargestellt. Besonderheiten in der Zeit und Häufigkeit des Auftretens von dysenterischen Erkrankungen ließen die Unterscheidung einer epidemischen, endemischen und sporadischen Ruhr Geltung gewinnen. Als man erkannte, daß die in den Tropen erworbene Ruhr mitunter einen eigenartigen Verlauf hatte, verallgemeinerte man diese Beobachtung und stellte eine besondere Form, die Tropendysenterie, auf. In der Folgezeit fand man in den Entleerungen einzelner Ruhrkranken Amöben, bei anderen fand man bestimmte Bakterien, die man allmählich sich gewöhnte, zu einer Gruppe von Dysenteriebakterien zusammenzufassen. Epidemiologisch, klinisch und ätiologisch betrachtet, gliedert die Dysenterie sich also verschiedenartig, ohne daß die einzelnen Formen der epidemischen, endemischen, sporadischen, akuten, chronischen, tropischen, Amöben-, Bazillenruhr sich mit einander deckten. Man unterscheidet heute 2 große Dysenteriegruppen, die Amöben- und Bazillenruhr, und daraus ergibt sich die Aufgabe, die alten Formen neu einzugliedern. Es ist nun nicht angängig, wie es vielfach üblich ist, einfach von der tropischen, endemischen (chronischen) Ruhr als Amöbenruhr zu sprechen. Diese Auffassung ist zu einem Teil auf die Tatsache zurückzuführen, daß die charakteristische Komplikation der tropischen Ruhr, der Leberabsceß, als eine Eigenart der im allgemeinen nicht epidemisch auftretenden, meist chronisch verlaufenden Amöbenruhr anzusehen ist. Die erste Beschreibung eines sporadisch aufgetretenen und zunächst vereinzelt gebliebenen Falles von Amöbendysenterie stammt aus Petersburg (Lösch 53), und im Laufe der Jahre haben sich die Beobachtungen von Amöbendysenterien in nichttropischen Breiten gemehrt. Wenn wir als Bedingung — zur provisorischen Orientierung — für die Anerkennung der Amöbendysenterie als solcher, den positiven Aus-

fall der Tierinfektion oder das Auftreten von sekundären amöbenhaltigen Abscessen in den inneren Organen fordern, so liegen Berichte über Amöbendysenterien vor aus den östlichen Ostseeprovinzen (Jäger 46), Österreich (Hlawa 43, Manner 56), Griechenland, Ägypten (Kartulis 49), Indien (Rogers 71), Ceylon (Castellani 17), Hinterindien (Pfihl 65 und Ruge 72), China (Jürgens 48), Formosa (Shiga 77), Philippinen (Musgrave 62), Malayischer Archipel (v. Scheer), Comoren, Sechellen, Madagaskar (nach Ruge 72), Ost-Afrika, Deutsch Süd-West-Afrika, West-Afrika bis herauf nach Algier (Marchoux 59, Kelsch 50 u. a.), in Amerika aus Philadelphia (Strong 79), Michigan (Boston 10), Florida (Nasse 63), Montreal (Finley 32), Texas (Dock 25), Baltimore (Councilman & Lafleur 20, Osler 64) Panama (Osler und eigene Beobachtungen), Brasilien (Fajardo 31 und eigene Beobachtungen), Venezuela und Chile (eigene Beobachtungen). In Europa ist auch außerhalb dieser Zonen noch in einzelnen Gebieten von Amöbendysenterie berichtet (Babes & Ziqura 4, Steffenhagen 78, Albu 1, Ebstein 29, Caussade und Joltrain 18). Man kann sich danach der Tatsache nicht verschließen, daß die Amöbendysenterie in den Tropen gehäufter auftritt, aber man wird die Behauptung ihres ausschließlichen Vorkommens in den Tropen nicht aufrecht erhalten können. Andererseits kommt auch die bazilläre Ruhr in den Tropen vor, und ist dort wohl meistens sogar häufiger, als die Amöbenruhr (Curry 23, Buchanan 12, Shiga 77, Flexner 35, Castellani 17). Aus den vorliegenden spärlichen Berichten auf ein herdförmig zerstreutes Vorkommen der Amöbenruhr zu schließen, wäre ebenfalls verfrüht, Lutz (55) folgert ganz richtig daraus, daß die Zahl der Amöbendiagnostiker noch gering sei. Man wird um so weniger berechtigt sein dio Amöbenruhr als eine endemische Erkrankung zu bezoichnen, seitdem von Jäger (46) und Hlawa (43) Berichte über kleine Amöbenruhrepidemien vorliegen. Wir können die alten Bezeichnungen endemisch und tropisch als Beiworte der Amöbenruhr jedenfalls nur mit Vorsicht gebrauchen, indem wir uns gleichzeitig vergegenwärtigen, daß diese Worte keinen dofinierenden Charakter für die Amöbenruhr haben. Die Amöben- und Bakterienruhr kommen auch in den Tropen nebeneinander vor, unterscheiden sich aber durch ihr verschiedenes Auftreten, ihren ungleichen Verlauf und ihre besonderen Folgeerscheinungen.

Die Ruhrbakterien bewirken im voll entwickelten Krankheitsbild anatomisch eine Darmdiphtherie.

Dem klinischen Bilde der Amöbendysenterie entspricht anatomisch ein Dickdarmkatarrh mit Neigung zur Geschwürsbildung; am Geschwürsgrunde finden sich die Amöben. Diese sollen den Gewebezerfall bewirken. Wie dies geschieht ist noch recht unklar. Man glaubt an toxische Sekrete der Amöben (Roos 70, Jürgens 48, Groß 39, Mouton 61, Dopter 27 u. a.). Ist nun deren Einfluß intensiv genug, eine gesunde Darmzelle zu einer Sekretionsstörung zu veranlassen oder gar den Tod derselben herbeizuführen? Für die Amoeba histolytica sind diese Fragen durch Jürgens (48) mit Ja beantwortet. Eine andere Anschauung sieht in den Amöben gewissermaßen nur mechanisch wirkende Fremdkörper, welche die Heilung eines anderweitig erkrankten Darms verhindern. Einen gesunden Darm würden sie nicht schädigen. Auch solche Fälle, in welchen die Amöben also erst sekundär in einem bereits erkrankten Darm wirksam wurden, sind beschrieben, zuletzt wohl von Jürgens 1906 (48). Das voll entwickelte Krankheitsbild der Amöbendysenterie hat ein eigenartiges Gepräge. Die Amöbendysenterie ist durch einen chronischen, wechselvollen, rezidivierenden Charakter ausgezeichnet und gefährdet die Gesundheit und das Leben des Erkrankten in hohem Grade. Lange Dauer und Intensität des Krankheitsprozesses führen zu Ernährungsstörungen und zu einer starken Kräftekonsumption, während die stets zu befürchtenden Abscedierungen in den inneren Organen für den mit Amöbendysenterie Behafteten eine dauernde Lebensgefahr bilden. Da nun die rechtzeitig einsetzende Therapie der Amöbendysenterie absolut nicht aussichtlos ist, hat die frühe Stellung der Diagnose eine große praktische Bedeutung.

Die Diagnose der Amöbendysenterie ist in den gebräuchlichen Lehrbüchern sehr stiefmütterlich behandelt. Als Amöbendysenterie muß man jedenfalls die Fälle von Dysenterie ansehen, bei denen die Entamoeba histolytica Schaudinn gefunden wird (Jürgens 48). Weiter die Fälle, bei welchen andere pathogene Amöben als alleinige Krankheitsursache gefunden werden. Nun sind als „Amöbenenteritis“ chronische Dickdarmkatarrhe beschrieben worden von teils sehr schwerem Verlauf, aber ohne richtige dysenterische Zustandsbilder (cf. Albu 1). In einigen dieser Fälle handelte es sich mit Sicherheit nicht um Infektionen mit Entamoeba histolytica, vielleicht um Infektionen mit der Entamoeba coli nahestehenden Amöben (Fälle von Roos 70, Boas 9). In anderen Fällen wird allerdings ganz bestimmt angegeben, daß es sich auch bei einem

einfachen chronischen Darmkatarrh um eine Infektion mit Amoeba histolytica gehandelt habe (Blackham 8). Solchen Fällen würden diejenigen nahe stehen, in denen eine Erkrankung an wirklicher Amöbendysenterie noch erfolgte, nachdem die Betroffenen lange die Tropen, in welchen sie mit Amöbendysenterie-Kranken zusammen waren, verlassen hatten (Meyer 60, Fall 1), und man müßte aus diesen beiden Beobachtungen folgern, daß auch die Infektion mit wirklichen Dysenterieamöben zuzeiten einen leichteren Verlauf nehmen, ja vorübergehend ganz latent bleiben könnte (cf. Fall von Nasse 63).

Große diagnostische Schwierigkeiten werden auch die Mischinfektionen von Amöben- und Bakterienruhr machen, an deren Vorkommen nicht zu zweifeln ist, wenn auch von sehr unterrichteter Seite ein Antagonismus zwischen Amöben und Bakterien behauptet wird (Casagrandi und Barbagallo 16). Erschöpfende Krankheiten begünstigen allem Anschein nach die Entwicklung einer Amöbendysenterie (Tuberkulose, Strong 79; Malaria etc., Barker 5).

Als Kennzeichen der Dysenterie, des zu Geschwürsbildung neigenden Dickdarmkatarrhs, muß im allgemeinen die Entleerung von Schleim, roten und weißen Blutkörpern, sowie Darmepithelien in wechselnden Mengenverhältnissen unter Stuhldrang und mit Leibschmerzen gelten. Die Menge und Häufigkeit dieser Stühle kann mit der Ausdehnung und Stärke des Krankheitsprozesses variieren. Die Entleerung des Kotes kann unabhängig von den „Schleimstühlen“ und auch ohne Schmerzen vor sich gehen, beide können, wenigstens bei chronischen Fällen, zu verschiedenen Zeiten erfolgen. In solchen chronischen Fällen findet sich nicht selten nur noch ein dünner Belag des Kotes mit Schleim. Die schleimig-blutig(-eitrigen) Beimengungen des Kotes muß man zur Diagnosenstellung mikroskopisch untersuchen. Bei der Bakteriendysenterie sollen sich in ihnen nach den ersten Krankheitstagen die Dysenteriebazillen sehr zahlreich finden. Bei der Amöbendysenterie sieht man, solange der Prozeß nicht durch Medikamente beeinflußt ist, in den schleimig-blutigen Flocken fast immer reichliche bewegliche Amöben neben mehr oder weniger zahlreichen Bakterien der verschiedensten Art. Amöbendauerformen hat man in den festeren Teilen des Kotes zu suchen. Die Amöben vegetieren nur in einem alkalisch reagierenden Medium. Da nun kotige Dejektionen außerhalb des Körpers sehr schnell einer sauren Gärung verfallen



(Cunningham 22), so empfiehlt es sich zur Untersuchung auf Amöben immer nur frische Stühle zu benutzen. Kann man den Stuhl nicht frisch untersuchen, so sollte wenigstens gleich ein mikroskopisches Präparat (Deckglaspräparat oder hängender Tropfen) gemacht und zur späteren Untersuchung in den Brutschrank gelegt werden. Es empfiehlt sich dies jedenfalls mehr, als den ganzen Stuhl warm aufzuheben, wie von manchen geraten wird. In der Kälte unbeweglich gewordene Amöben kann man durch Erwärmen des Präparates leicht zu neuen Bewegungen veranlassen (Lutz 55). Einnehmen von Rizinusöl (? Grassi 38) oder Karlsbader Salz (Schuberg 75) soll eine Zunahme der Amöbenausscheidung bewirken. Dabei werden die oberen Teile des Dickdarms, in dem die Amöben unter Umständen zahlreicher sind (Schaudinn 73), ausgiebiger entleert. Die spontane Entleerung reichlicher (Shiga 77), beweglicher Amöben bei einer Dysenterie muß uns an eine Amöbeninfektion denken lassen.

Der Verdacht einer Amöbendysenterie wird bekräftigt, wenn eine andere Genese der vorliegenden Darmstörung auszuschließen ist. Vergiftungen mit Metallen (Quecksilber z. B.) können ähnliche Bilder geben, aber ebenso ein Skorbut (Blackham 8), auch Tuberkulose, Syphilis, Bilharzia, Kála Azar können Dickdarmgeschwüre und blutige Stühle auch wohl die Malaria (Burus 14) machen, nicht zu vergessen sind Neubildungen und Hämorrhoiden. Am wichtigsten aber ist die Ausschließung einer Bakterienruhr. Deshalb ist es erforderlich, sowohl die Bakterien des Stuhles zu isolieren, wie auch die Agglutinationskraft des Blutserums für die verschiedenen bekannten Dysenteriestämme und etwaige aus dem Stuhle des Patienten selbst gezüchtete dysenterieverdächtige Stämme zu prüfen.

Auf diese Weise kann man merkwürdige Überraschungen erleben. In einem unserer Fälle waren im Stuhle neben Dysenteriebazillen Amöben, die bei näherer Untersuchung sich als freilebende Amöben erwiesen und wahrscheinlich dem Stuhle nur zufällig beigemengt waren. Um solche Irrtümer zu vermeiden, darf man die Stuhlprobe nicht mit Brunnenwasser, wie es Jürgens u. a. empfiehlt, verdünnen. Es ist kaum anzunehmen, daß diese Amöben im Darmkanal längere Zeit vegetieren können (cf. Fiori 33). Sie ließen sich züchten und bildeten Dauercysten mit doppelt konturiertem, einfachem oder regelmäßig gezacktem Rand, Tafel III, Fig. 5. Im vegetativen Zustande war das Protoplasma grob vakuolisiert und hatte eine für die freilebenden Formen charakteristische pulsierende

Vakuole. Der Kern war leicht erkennbar und lag in einer helleren Zone, Tafel III, Fig. 2. Die Bewegungen erfolgten durch meist in der Einzahl auftretende, lappenförmige Pseudopodien. Ihrer pulsierenden Vakuole wegen gehört diese Amöbe zu den freilebenden, nicht parasitären. Als Typen einfach parasitärer Amöben dagegen müssen diejenigen gelten, welche keine pulsierende Vakuolen, aber mehrkernige Dauerformen haben (Casagrandi und Barbagallo 16). (cf. Entamoeba coli.) Unter den parasitären Amöben sind einige mit pathogenen Eigenschaften begabt (cf. Entamoeba histolytica Schaudinn 73). Eine Möglichkeit, ihre Pathogenität festzustellen, gibt uns das Tierexperiment. Infiziert man mit „pathogenen" Amöben junge Katzen oder Hunde, so erkranken sie unter ganz analogen Krankheitserscheinungen, wie der Mensch. Man bringt dazu den Tieren eine Aufschwemmung des Infektionsmaterials in Kochsalzlösung oder Peptonwasser in den vorher durch Reinigungsklysma entleerten Mastdarm. Gibt das Tier den infizierenden Einlauf gleich wieder von sich, so muß die Prozedur nach einiger Zeit wiederholt werden. Ein Vernähen des Afters, welches vielfach empfohlen ist, ist unnötig. Im Verlaufe der zweiten Woche danach geht die Infektion in der Regel an. Es treten schleimig-blutige Durchfälle auf, und meistens tritt nach kürzerer oder längerer Zeit der Tod des infizierten Tieres ein. Bei der Sektion finden sich bei ihnen außer Dickdarmgeschwüren gelegentlich auch Leberabscesse (Harris 40, Marchoux 59 und eigene Beobachtungen). Die Infektion per rectum hat natürlich nur Sinn, wenn in dem verwendeten Material reichlich vegetative Amöben waren. Dauerformen der pathogenen Amöben müssen per os in Milch pp. an die Tiere verfüttert werden. Mit Dysenteriebakterien, mögen dieselben in Reinkultur oder mit Stuhl vermengt gegeben werden, soll (auf dem eben für die Amöbeninfektion besprochenen Wege) im Tierexperiment eine dysenterische Erkrankung nicht auszulösen sein (Harris 40 u. a.). Ebenso nicht bei Einspritzung gewöhnlichen Stuhles (Ascher 2 u. a.). Um so beweisender wird dadurch der positive Ausfall des Tierinfektionsversuches mit amöbenhaltigen Fäces für die Amöbenpathogenität. Schaudinn konnte so die Pathogenität der Entamoeba histolytica erweisen.

Nur aus den morphologischen Charakteren einer gefundenen Amöbe ihre Zugehörigkeit zu dieser oder jener der in der Literatur beschriebenen Arten zu bestimmen, kann für den nicht Geübten große Schwierigkeiten bieten. Eine große Zahl der hier in Frage



stehenden Amöben unterscheidet sich von den pathogenen Amöben schon durch ihre wesentlich kleineren Maße (Celli und Fiocca 19). Sie sind kleiner als ein Leukozyt, während die pathogenen Amöben durchweg als dreimal so groß geschildert werden, cf. Tafel III, Fig. 1—3: Cysten von Entamoeba coli n. sp.; Amoeba limax, freilebend; Trichomonas bei gleicher Vergrößerung, feucht fixiert und gefärbt.

Die Körperform der „pathogenen"[1]) Amöben ist rundlich oder oval, im einzelnen abhängig von der Art der Ektoplasmafortsätze, doch zeigen sie im allgemeinen eine Begrenzung der Konturen durch sphärische Flächen. Das Ektoplasma soll bei der Amoeba histolytica immer deutlich erkennbar sein. Man unterscheidet für gewöhnlich Ruhe- und Bewegungsstadien, aber man muß auch noch die Degenerationsformen, welche von den gewöhnlichen Schilderungen abweichende Bilder geben, kennen. Die Amöben sollen körnig und wäßrig degenerieren. Die Entamoeba coli hat eine geringere Konsistenz, als die Entamoeba histolytica. Da im allgemeinen der Aufenthalt in einem festeren Medium mit einer Erhöhung der Körperdichtigkeit bei den Amöben einhergehen soll, so würde man bei den genannten parasitären Amöben diese Differenzen darauf beziehen können, daß erstere (Coliamöben) in dem flüssigen Darminhalt leben, letztere im Gewebe selbst. Die Farbe der „pathogenen" Amöben wird von einigen als grünlich bezeichnet (Craig 21, Casagrandi und Barbagallo 16). In dem Amöbenentoplasma liegen die verschiedensten Inhaltskörper. Aus dem Befunde von roten Blutkörpern in ihm hat man auf pathogene Eigenschaften der betreffenden Amöbe geschlossen. Neben roten findet man in den Amöben auch weiße Blutkörperchen. Letztere können bei Lagerung in Verdauungsvakuolen leicht zu allerlei Mißdeutungen Anlaß geben (als Kerne, Sporen etc.; Craig 21). Auch Bakterien werden von den Amöben gelegentlich aufgenommen und sollen von ihnen sogar ohne Schädigung ihrer Vitalität verschleppt werden. (Entstehung pyämischer, metastatischer Abscesse, Kartulis 49 1887, 1889.) Daneben sieht man allerlei Detritus und mehr oder weniger weit verdaute Nahrungsreste. Die Sichtbarkeit des Amöbenkernes ist sowohl von dem Reichtum des Entoplasma an Nahrungs- und Fremdkörpern, wie auch von der Dichtigkeit der Protoplasma selbst abhängig. In der Literatur ist angegeben, daß

[1]) Auch ursprünglich einfach parasitäre Amöben vom Typus der Entamoeba coli können unter Umständen pathogen erscheinen.

der Kern der pathogenen Amöbe schwer sichtbar sei. Mit einem guten Mikroskop wird man indessen in den meisten Fällen auch bei den pathogenen Amöben einen Kern erkennen. Er liegt exzentrisch uud enthält randständige, durch stärkere Lichtbrechung erkenntliche Chromatinbrocken. Im gefärbten Präparat läßt der ruhende Kern außerdem selten einen Nucleolus vermissen.

Die Generationsformen der Amöben haben einen komplizierter gebauten Kern, sein Studium ist schwierig, aber wesentlich für den, welcher den Entwicklungszyklus einer gefundenen Amöbe feststellen will. Beobachtungen der Entwicklungsformen im Leben müssen sich vereinen mit der Untersuchung der feucht fixierten und gefärbten Präparate. So sind die exakten Schilderungen der Entamoeba coli und histolytica durch Schaudinn entstanden. Die Ansicht aber, daß es nur eine pathogene Amöbe, die Entamoeba histolytica, und nur eine nicht pathogene, parasitäre Amöbe, die Entamoeba coli Schaudinn gebe, besteht offenbar nicht zu Recht, entspricht auch nicht Schaudinns Auffassung. Eine Abart der Entamoeba coli (nov. spec.) schien in einigen unserer Fälle pathogene Eigenschaften vorzutäuschen. Die Reduktions- und Regenerationsvorgänge gingen bei ihr am ungeteilten Kerne vor sich, auch hatten die Cysten nur 4 Kerne. Als charakteristisch für die angeblich nicht pathogene Entamoeba coli gilt ihre Dauerform: die 8kernige Cyste. Auch in der Entwicklung der Entamoeba histolytica finden sich, wenn auch relativ viel seltener, artcharakteristische Formen: der Kern der Entamoeba histolytica bildet in gewissen Entwicklungsstadien Chromidien, die sich an der Peripherie der Amöbe ansammeln, die Kontur der Amöbe bucklig vortreiben, eine Knospe bilden, und schließlich als freie Spore der Weiterverbreitung der Infektion dienen. Es ist notwendig, diese Vorgänge am ungefärbten Präparat zu verfolgen; doch wird die Deutung der einzelnen Formen oft nur dadurch ermöglicht, daß man in dem Momente ihres Auftretens von dem Material Dauerpräparate herstellt. Man breitet dazu das Material — in diesem Falle also wohl meistens eine Schleimflocke — in nicht allzu dünner Schicht auf dem Deckglase aus, um es dann auf demselben feucht zu fixieren. Die in Betracht kommenden Methoden sind von Doflein (26) in seinem Lehrbuch sehr eingehend dargestellt. Am gebräuchlichsten ist wohl die Anwendung des Sublimat (konzentriert in Kochsalzlösung oder in Rohrzuckerlösung, zu $^2/_3$) Alkohol (absolut, zu $^1/_3$) Eisessig (1—2 Tropfen). Diese Lösung wird etwas erwärmt, und auf sie läßt man nun die Deckglaspräparate mit der bestrichenen Seite fallen. Die Präparate

verlangen eine Nachbehandlung mit Jodalkohol und eine Härtung mit 96% Alkohol; doch ist es nötig, zwischen der 33% Fixierungslösung und der genannten 96% den Übergang durch Einschaltung einer Reihe von Alkoholen mittleren Prozentgehalts (z. B. 50%, 70%, oder 40, 60, 80%) allmählich zu gestalten. Dabei darf das Präparat nie trocken werden. Zur Färbung sind in erster Linie die Kernfarbstoffe zu benutzen.

Um Dauerpräparate zu erhalten, kann man auch eine Schleimflocke in toto fixieren, härten, einbetten und schneiden.

Es muß erwähnt werden, daß zu Verwechslungen mit Amöben eine Reihe anderer Protozoen Anlaß gegeben haben, welche in ihrer Entwicklung amöbenähnliche Stadien haben. Es möge hier nur an die verschiedenen Flagellatenarten erinnert werden, die in Stühlen von alkalischer Reaktion sich gar nicht so selten finden. Namentlich im Absterben machen sie oft lebhafte, amöboide (v. Prowazek 68) Bewegungen, ihre Dauerformen sind leicht mit Amöbencysten zu verwechseln (s. Tafel III, Fig. 3).

Damit ist für die Diagnose der Amöbendysenterie der Laboratoriumstätigkeit ein großes Arbeitsfeld eingeräumt. Leider wird es schwer sein, nach unseren heutigen Kenntnissen schon im Beginn der Erkrankung aus dem klinischen Bilde allein die Diagnose auf Amöbendysenterie zu stellen. Bei einer isoliert vorgekommenen Erkrankung an Dysenterie, welche in nachweisbarer oder wahrscheinlicher Verbindung mit bekannten Amöbendysenteriefällen steht, wird man den Verdacht der Amöbendysenterie für berechtigt halten, besonders wenn schon der fieberfreie Beginn der Erkrankung einen subakuten oder chronischen Charakter hat (cf. Duncan 28). Der weitere Verlauf der Krankheit gestattet eher einen Schluß auf die Art der Infektion, denn der Satz ist wohl allgemein anerkannt, daß das Vegetieren der Amöben im ulcerierten Dickdarm einen überaus chronischen Verlauf der Erkrankung zur Folge hat. Und dabei kann die infizierte Person offenbar zeitweise ganz ohne Beschwerden sein. Es ist sogar die Möglichkeit zugegeben, daß die Invasion der Amöben ganz ohne Störung vor sich geht. Es erfolgt dann aus einem Zustande mehr oder weniger guten Wohlbefindens eine plötzliche Erkrankung an Amöbendysenterie (oder Amöbenleberabsceß).

In den gelegentlichen Exazerbationen des Krankheitszustandes wird man etwas für die Amöbeninfektion Bezeichnendes zu sehen haben. Die Mahnung Blackhams (8), jede Darmstörung eines aus den „endemischen“ Herden (in denen die Amöbendysenterie häufiger

ist) kommenden Patienten als dysenterieverdächtig anzusehen, ist sehr ernst zu nehmen. Blackham bezieht sich auf einen Kranken, welcher nach einem viele Jahre zurückliegenden Aufenthalt in Ägypten erst in England an Amöbendysenterie erkrankte. Allerdings bleibt hier die Möglichkeit einer Infektion in England bestehen. Der Patient erkrankte im Anschluß an eine Influenza. Bei anderen Kranken, welche dysenteriekrank die Tropen verlassen hatten, wurden Rückfälle von Amöbendysenterie noch nach langen Jahren beobachtet. Im Gegensatz hierzu sind Wiedererkrankungen bei bakterieller Dysenterie zum wenigsten als Ausnahme anzusehen (Shiga 77 1906).

Man könnte fast annehmen, daß die Infektion bei der Amöbendysenterie zunächst eine Zeit latent bleibt, um bei einer Schädigung des Körpers offenbar zu werden. Derartige schädigende Momente werden dann von den Kranken gewöhnlich für die Entstehung ihrer Dysenterie verantwortlich gemacht. Als solche Gelegenheitsursachen hört man Erkältungen, Genuß unverträglicher oder schlecht vertragener Lebens- oder Genußmittel (Bier, rohe Früchte, schlechtes Wasser), auch Medikamente nennen; als weitere Gelegenheitsursachen können Darmaffektionen ernsterer oder leichterer Art gelten. Bei der bakteriellen Dysenterie wird es dagegen, abgesehen vielleicht von den allerersten Fällen einer Epidemie, häufiger möglich sein, die richtige Infektionsquelle zu ermitteln. Die Inkubation der bakteriellen Dysenterie ist relativ kurz und im Experiment jedenfalls auf wenige Tage beschränkt; bei der Amöbendysenterie ist sie dagegen auf ein bis zwei Wochen zu schätzen, leichtere Verdauungsstörungen pflegen dem eigentlichen Beginn der Amöbendysenterie voranzugehen. Bei der bakteriellen Dysenterie sollen die Krankheitserscheinungen heftig einsetzen und abgesehen von den lokalen auch mit Störungen der Tätigkeit des Magens und des Dünndarms sowie des Wärmehaushaltes einhergehen. Dagegen macht die Amöbendysenterie, wenn sie auch von einer Dyspepsie begleitet sein kann, von der sie vielleicht oft ausgelöst bezw. eingeleitet wird, vorwiegend streng auf den Dickdarm oder einzelne Abschnitte desselben beschränkte Krankheitssymptome. Es mag nur an die nicht selten vorkommende Amöbenappendicitis erinnert werden.

Bemerkenswerte Unterschiede bestehen zwischen den Komplikationen der Amöben- und Bakterienruhr (Craig 21 u. a.). Bei der bakteriellen Dysenterie kommt es häufig zu Erkrankungen der serösen Häute (Perikarditis, Gelenkergüsse, Sehnenscheidenentzündungen, Peritonitiden, cf. Herhold 42, Lüdke 54) seltener der Schleim-

häute (Bindehäute, Urethra; Markwald 58, Shiga 77), während wir bei der Amöbendysenterie in erster Linie als Komplikation den Leberabsceß finden, danach Empyeme, Lungen und Gehirnabscesse (Milzmelanose, Craig 21), abgesehen von den lokalen Peritonitiden und Darmblutungen (Parotitis, Rogers 71, 1903). Wir würden somit bei den Bakteriendysenterien mehr toxische, bei den Amöbendysenterien mehr infektiöse, metastatische Folgeerkrankungen vor uns haben. Ja bei ausgesprochener Amöbendysenterie wird ein toxisches Bild des Kranken auf eine Mischinfektion aufmerksam machen (Sepsis z. B.). Der unkomplizierten Amöbendysenterie fehlen nach Shiga (77) ursprünglich eine Reihe bei der Bakterienruhr gewöhnlicher Vergiftungserscheinungen wie Fieber, Mattigkeit, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, rapide Abmagerung, Hämorrhagien, Nervensymptome usw.

Amöben und Bakterienruhr müssen bei mäßiger Infektion und bei rechtzeitigem Einsetzen der Therapie als heilbar gelten, bei der Amöbendysenterie stellt die Simarubagranatrindenabkochung eine günstig wirkende Medikation dar, während in Ländern mit vorwiegend bakterieller Dysenterie die Salina und die Ipecacuanha-Wurzel viel gerühmt wird (Sheldon Amos 76 u. a.). Daneben werden nach den jeweiligen Bedürfnissen Abführ- und Stopfmittel gegeben. Chinineinläufe (Osler 64 u. a. contra Dock 25), Methylenblau (Carnow 15, Berthier 6) und Jodoformeinläufe (von der Scheer cit. nach Meyer 60) gelten vielfach als Specifica bei der Amöbendysenterie.

Es ist bereits darauf hingewiesen, daß unter Umständen nach dem Auftreten eines Leberabscesses etc. eine voraufgegangene Dysenterie als eine Amöbendysenterie angesehen werden könne (Ruge 72). Auf der andern Seite aber ist davor zu warnen, nach dem Vorangehen einer Dysenterieattacke nun aus jeden in der Lebergegend lokalisierten Beschwerden gleich auf einen Leberabsceß zu schließen. Die Diagnose eines Leberabscesses kann leicht sein, wenn der Patient an einer fieberhaften Amöbendysenterie leidet, wenn die rechtsseitigen Bauchmuskeln gespannt sind, wenn der Kranke mit Vorliebe auf der rechten Seite liegt, über Husten klagt und über Schmerzen in der rechten Seite, welche in die rechte Schulter oder Hüfte (!) ausstrahlen. Die objektive Untersuchung macht einen Lebereiterherd wahrscheinlich durch den Nachweis einer Vergrößerung der Leber, welche in toto oder nur entsprechend den geschwollenen Partien druckempfindlich ist. Nicht selten finden

sich Kompressionserscheinungen der Luft- und auch der Gallenwege. Die Perforationen in Nachbarorgane machen besondere Erscheinnngen, sei es von seiten der Lunge, oder der Pleura, oder von Darm, Peritoneum, Herzbeutel, Haut, Niere, Gefäßsystem.

Immer aber finden sich beim Leberabsceß neben diesen Zeichen allgemeinere Störungen der Funktion des Magendarmkanals, sowie Störungen des Allgemeinbefindens, welche durch ein Sinken des Kräftezustandes, wie auch durch eine Veränderung des Blutbildes erkennbar werden. Gerade auf den letzteren Punkt (neutrophile Leukozytose) ist Wert zu legen. Eine Leukozytose kann auch einmal beim Leberabsceß fehlen, aber seine Diagnose wird gestützt durch den Nachweis einer Vermehrung der polynucleären (Rogers 71), neutrophilen und überhaupt der Leukozyten (über 12000 nach Rogers 71). Auch für die Differenzialdiagnose gegenüber einer Dysenterie mit einfacher Leberschwellung, oder einer gewöhnlichen Leberschwellung anderer Ätiologie hat nns die Blutuntersuchung wertvolle Dienste geleistet. Am häufigsten kommt hier wohl die Alkoholleber in Betracht. Beim Alkoholismus ist nach den vorliegenden Untersuchungen nur im Delirium die Zahl der polymorphkernigen Leukozyten vermehrt (Elzholz 30), vor und nach demselben wurden für dieselben relativ niedrige Werte gefunden. Bei Kontrolluntersuchungen fanden sich bei 2 Alkoholdeliranten 21 % mononucleäre, bei 3 Alkoholikern mit einfacher Leberschwellung durchschnittlich 40 % (daneben vermehrte eosinophile), bei 5 unkomplizierten Dysenteriefällen durchschnittlich 30 %, eine Leukozytose bestand in keinem dieser Fälle. Wenn auch diese Zahlen zu klein sind, um aus ihnen weitere Schlüsse zu ziehen, so machen sie es doch unwahrscheinlich, daß sich bei umkomplizierter Dysenterie und einfacher Alkoholleber eine polymorphkernige Leukozytose, wie sie dem Leberabsceß eigen sein soll, findet. Eine regelmäßig bei Dysenterie vorkommen sollende Eosinophilie (Billet 7) fand sich nicht (cf. Futcher 36).

Bei gründlicher Kur sind nach den hiesigen Erfahrungen bei der Amöbendysenterie die Rezidive selten. Die Prognose derselben erscheint so bei frühzeitigem Einsetzen der Therapie nicht schlecht (cf. Jensen 47). Über die Bedingungen aber, welche zur Entstehung eines Leberabscesses führen und auf diese Weise die Prognose trüben, sind wir noch recht unklar. Jene günstige Prognose sahen wir bei Leuten, welche ihren Aufenthalt von den Tropen in ein gemäßigtes Klima verlegten, nachdem sie Zeichen

einer Infektion mit Amöbendysenterie an sich bemerkt hatten. Das Aufsuchen eines kühleren Klimas scheint überhaupt einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Darmaffektion bei der Amöbendysenterie zu haben.

Im allgemeinen ist wohl gegen den Gebrauch, einen Dysenteriekranken in die Heimat zu senden, nichts einzuwenden. Nach den Forderungen Blackhams nun ist jeder, in dessen Entleerungen sich Amöben vom Aussehen der histolytica finden, auch als ein Dysenteriekranker zu behandeln. Doch empfiehlt es sich wohl nicht, jeden, in dessen Stuhl Amöben gefunden werden, gleich nach Hause zu senden, wenn nicht mit Sicherheit der Beweis erbracht werden kann, daß es sich um eine Entamoeba histolytica oder eine andere pathogene Amöbe handelt. Ich würde einen Amöbenruhrkranken, dessen Dysenterie nicht in der zweiten Woche zur Heilung kommt, nach Hause senden. Bei längerer Dauer sollen Leberabscesse auftreten (Marchoux l. c.).

In den Jahren 1900—1905 ist in unserem Krankenhause in 62 Fällen die klinische Diagnose Dysenterie gestellt worden. Es fanden sich regelmäßig zahlreiche Entleerungen von Schleim und Blut allein oder zusammen mit durchfälligem Stuhl, die unter drängenden quälenden Schmerzen herausgepreßt wurden. Sehr oft waren Teile des Dickdarms palpabel und druckempfindlich. In 37 von diesen Fällen wurden lebende Amöben im Stuhl gefunden, 13 mal amöbenverdächtige Gebilde, 12 mal blieb die Untersuchung auf Amöben negativ. In 2 von diesen letztgenannten Fällen wurde durch die Agglutinationsprobe mit Shiga-Kruse-Bazillen das Bestehen einer bakteriellen Ruhr wahrscheinlich gemacht. Einmal agglutinierte das Serum eines Mannes, der sich in Kalkutta infiziert hatte in $^1/_{50}$ Verdünnung; das 2. Mal war die Agglutination bei $^1/_{20}$ Verdünnung deutlich, bei $^1/_{50}$ schwach positiv; es handelte sich hier um eine Infektion in Alexandrien. Bei positivem Amöbenbefund zeigte die sich früher nur gelegentlich zur Kontrolle angestellte Agglutinationsprobe mit Bakterien wiederholt negativ. Erst in der jüngsten Zeit bei regelmäßiger Untersuchung darauf war sie einmal bei Amöbenbefund in den Entleerungen ebenfalls positiv. Einmal wurden bei einer Infektion in Cuba nur Flagellaten in den Entleerungen gefunden, andere Male fanden sich Flagellaten neben Amöben. Nicht selten sowohl bei Amöben- wie bei Bakterienruhr fanden sich Tänien. Da unserem Krankenhause die Leute meistens erst nach längerem Bestehen der Krankheit zu-

gingen, waren wir nicht so glücklich wie andere Untersucher, die in jedem Falle strikt den Amöben- oder Bazillennachweis führen konnten (Rogers 71, Buchanan 12, Pridmore 69).

Mit Sicherheit aber zeigen unsere Fälle, daß die Europäer seltener eine Bakterienruhr als eine Amöbenruhr oder eine durch Amöben komplizierte Ruhr aus den Tropen mit nach Hause bringen (cf. Nocht, Vorlesungen für Schiffsärzte 1906).

Unser Krankenzugang entstammt zum größten Teil der deutschen Handelsmarine. Die Infektionsorte sind demnach vorwiegend die von unseren Linien angelaufenen See- und Handelsplätze. Über letztere sind nun die Infektionen durchaus nicht gleichmäßig verteilt.

Die zahlreichsten Infektionen erfolgten in Asien: 19 Fälle sicherer oder wahrscheinlicher Amöbendysenterie, eine bakterielle Dysenterie. — Kalkutta ist der gefährlichste Hafenplatz, 11 Leute erkrankten hier, 2 weitere in anderen indischen Häfen, 5 in China, 1 in Japan und 1 in Cochinchina.

Aus Afrika gingen uns 15 Fälle von sicherer oder wahrscheinlicher Amöbenruhr zu, 8 Dysenterien fraglicher Natur.

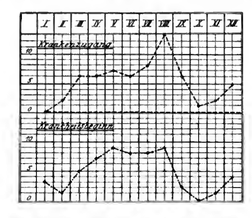
In Europa ist Malta mit 3 Fällen und Malaga mit 1 Fall vertreten.

In Amerika erkrankten 2 von unseren Kranken in Venezuela, 1 in Baltimore und 1 in Chile an Amöbenruhr. 1 Fall von Flagellatenruhr ging aus Cuba zu. In den übrigen Fällen konnte der Infektionsort nicht mehr mit hinreichender Sicherheit eruiert werden.

24 Patienten waren 21 bis 25 Jahre alt, weitere 22: 26—35, 10 hatten ein höheres, 4 ein niedrigeres Alter. Die auffallende Häufigkeit der Erkrankung Anfang der zwanziger Jahre ist wohl nicht rein zufällig und von der Art des Krankenmaterials abhängig, wenn ja auch in der seefahrenden Bevölkerung die jüngeren Lebensalter überwiegen. Die unvorsichtige Unerfahrenheit dieses Lebensalters wird die Infektionsgefahr erhöhen, vielleicht spielen auch Exzesse in Baccho et Venere eine Rolle. Es mag erwähnt werden, daß Harris (40) die größte Morbidität zwischen 30 und 40 Jahren fand.

Der Beginn der Erkrankung fiel vorzugsweise in die Monate Mai bis August. Die nebenstehende Kurve steigt in den Monaten März, April langsam und fällt im Monat September steil ab. Eine kleine Er-

hebung zeigt sie im Dezember und Januar[1]). Den größten Krankenzugang hatten wir im August. Es liegt nahe, diese Erscheinung mit den Temperaturverhältnissen in Zusammenhang zu bringen, da der August bei uns der heißeste Monat ist, während andererseits kühleres Wetter nach den fast regelmäßig wiederkehrenden Angaben der Kranken ein Nachlassen der Krankheitserscheinungen bewirkt. — Für die hier und da geäußerte Ansicht, daß die postdysenterischen Leberabscesse gerade bei Rückkehr in die kalten Klimata auftreten (Kelsch 50), fehlen uns genügende Unterlagen. Von unseren 4 Fällen erkrankte 1 erst in Deutschland an Leberabsceß. — Harris (40) fand wie wir eine erhöhte Morbidität in



Häufigkeit der Dysenterie-Zugänge und -Erkrankungen.

den Monaten Mai bis August und dann im Dezember. Die Monate Oktober und November zeigen auch nach Harris eine auffallend geringe Morbidität, während Herhold (42) in Ostasien gerade in diesen Monaten den größten Ruhrkrankenzugang hatte. Indessen hatte er wohl mehr bazilläre Ruhr als Amöbenruhr vor sich (cf. Lüdke 54), während in den obigen Zahlen sich vorwiegend Amöbenruhrfälle vereinen.

Über die Entstehung der Infektion wurden uns nur in wenigen Fällen Angaben gemacht. Zehnmal wurde der Genuß von rohen Früchten beschuldigt, viermal wurde die Aufnahme von Eislimonade, dreimal das Trinkwasser, zweimal Erkältung, einmal schlechtes Bier

[1]) Nur in wenigen Fällen ließ sich die Infektion der uns im europäischen Winter zugegangenen Kranken südlich des Äquators nachweisen.

als Erkrankungsursache angegeben. Wahrscheinlich sind hier nur die auslösenden Gelegenheiten genannt.

Wenn wir die Fälle mit dem Befunde lebender Amöben im Stuhl für sich betrachten, so fanden sich nach Berufsklassen erkrankt: 9 Matrosen, 9 Maschinisten, 7 Heizer (darunter 3 Farbige), 5 Kaufleute und Beamte, 3 Offiziere, 2 Köche, 1 Zimmermann. Da nun auf den Dampfern allgemein doppelt soviel Matrosen als Heizer sein sollen, in den Tropen gewöhnlich farbige Heizer beschäftigt werden und endlich $^1/_3$ der angezogenen Fälle von Seglern kam, so ist unter der Schiffsmannschaft die Zahl der erkrankten Maschinisten und Heizer auffallend groß. Das kann nicht zufällig sein. Es ist darauf hinzuweisen, daß von diesen Leuten ganz außerordentliche Mengen Wasser aufgenommen werden. An Erkältungskrankheiten infolge häufigen Temperaturwechsels kann man nicht die ausschließliche Erklärung finden, da an ihnen die Maschinisten nach ihrem eigenem Urteil nicht besonders leiden. Dagegen hat das Maschinenpersonal der Schiffe, von denen unsere Dysenteriefälle stammen, besonders viel mit den Farbigen zu tun, teils bei der Kohleneinnahme, teils bei Beaufsichtigung der Arbeit der Farbigen, oder bei der gemeinsamen Beschäftigung mit ihnen in den gleichen Räumen, deren Verunreinigung durch dysenteriekranke Farbige ganz gebräuchlich ist. Auch an Übertragung durch direkte körperliche Berührung, wie Händeschütteln mit den Headmen, handgreifliches Zurechtweisen der Arbeiter wäre zu denken. Die Eingeborenen leiden erfahrungsgemäß viel an Dysenterie, und gerade die chronische Amöbenruhr braucht sie nicht arbeitsunfähig zu machen. In dem direkten Verkehr mit den Eingeborenen kann man zweifellos eine Erklärung für diese traurige Bevorzugung des europäischen Maschinenpersonals der Schiffe mit farbigen Heizern an Bord durch die Amöbenruhr sehen[1]). Auch das sporadische Auftreten der Amöbenruhr auf den Schiffen spricht für eine Kontaktinfektion und jedenfalls gegen eine Infektion durch die gemeinsam genossenen Nahrungsmittel. Zudem ist nach unseren bisherigen Kenntnissen das Vorkommen und die Lebensfähigkeit pathogener Amöben im Wasser und auf künstlich festen — den Nahrungsmitteln entsprechenden — Nährböden nicht nachgewiesen. Mus-

[1]) Auch die besondere Häufigkeit der Amöbenruhrinfektion in Kalkutta würde für diese Anschauung sprechen, da die Erkrankten wiederholt angaben, daß die in Kalkutta zur Benutzung vorgeschriebenen und von ihnen benutzten Latrinen für Weiße und Farbige gemeinsam seien.



grave (62) glaubte diesen Nachweis erbracht zu haben, aber er hatte freilebende Amöben vor sich, wie auch wir sie im Leitungswasser und in damit verdünnten Stühlen fanden. Musgrave gibt auch selbst zu, daß diese von ihm gefundenen und auch gezüchteten Amöben sich in wesentlichen Punkten (Kern und Vakuolen) von den in den dysenterischen Stühlen gefundenen unterscheiden. (Die Kenntnis der Originalarbeiten verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Ruge.) Von allen Untersuchern wird gerade das schnelle Absterben der Dysenterieamöben oder wenigstens der für gewöhnlich nur ausgeschiedenen, vegetativen, sich amöboid bewegenden Formen nach ihrer Entleerung aus dem Körper betont. Eine Infektion mit letzteren per os wird auch wohl von keiner Seite angenommen. Auch Amöbendauercysten von einer Infektion in Südwestafrika stammend, in Kochsalzwasser aufgeschwemmt oder eingetrocknet, zeigten sich bei uns schon nach wenigen Tagen nicht mehr infektionstüchtig, während sie frisch an Katzen verfüttert dysenterische Erscheinungen bewirkten. Es scheint mithin, als ob wenigstens bei dieser Form die Vitalität in Wasser leidet. Auch Dopter (27) berichtet über Kontaktinfektionen bei Amöbendysenterie, so daß die oben entwickelte Auffassung wohl allgemeinere Geltung beanspruchen könnte, und in dieser Beziehung Amöben- und Bakterienruhr gewisse Unterschiede zeigten.

Genauere Angaben über die Inkubationszeit der Amöbenruhr wurden selten gemacht und auch diese wenigen sind bei der Fragwürdigkeit der angegebenen Infektionsgelegenheiten nicht recht beweiskräftig. Dreimal wurde zwischen dem angeblich schädigenden Moment und dem Einsetzen der Durchfälle 4 Tage Zwischenzeit angegeben, einmal soll es danach noch 5, ein anderes Mal 2 bis 3 Tage gewährt haben, bis sich Blut und Schleim in den Stühlen zeigten. Die Zeit vom Einwirken des schädigenden Agens bis zum Auftreten von Schleim und Blut in den Entleerungen wurde von anderen auf 6, 8, 14 Tage beziffert. Diese Angaben, welche auf eine Inkubation von etwa 4 Tagen und eine volle Entwicklung der Dysenterie im Verlaufe der zweiten Woche schließen lassen, fügen sich ganz gut ineinander und stimmen auch überein mit den Erfahrungen bei künstlich infizierten Katzen. Die Mehrzahl konnte präzise Angaben nicht machen, nicht selten wurde der Beginn der Krankheit als ganz akut, andere Male als ganz schleichend geschildert.

Konstante Unterschiede zwischen den in den verschiedenen

Ländern erworbenen Dysenterien traten klinisch nicht hervor. Auffallend sind die Unterschiede in der Therapie der verschiedenen Länder.

Im Seemannskrankenhaus wurden angewandt: Kalomel, Dysenteriepillen, Karlsbader Salz, Methylenblau, Opium, Rizinusöl, Simaruha-Granatrindendekokt, Tannin, Wismut u. a. Unterschiede zwischen Amöben- und Bakterienruhr traten hinsichtlich ihrer therapeutischen Beeinflußbarkeit nicht eindeutig hervor. Der Behandlung mit Salinis mit nachfolgender Ipecacuanha (sehr verbreitet in den englischen Kolonien, cf. Sheldon Amos 76, Blackham 8) wird auch von ihren Vertretern nur für die akuten Ruhrfälle das Wort geredet. Wir wandten im Anfang der Behandlung einige Male Karlsbader Salz an, um den Darm zu reinigen und durch eine reichlichere Ausscheidung von Amöben (Schuberg) ihr Auffinden zu erleichtern. Therapeutisch verordneten wir Karlsbader Salz bei ganz chronischer und ganz leichter Dysenterie. Schleim und Blut sahen wir zweimal dabei aus den Stühlen verschwinden; auch die subjektiven Beschwerden besserten sich schnell.

In schweren Fällen versagte die Heilwirkung des Karlhader Salzes (4 Fälle).

A. Plehn (67) erwähnt bei der Besprechung seiner Kalomelkur, daß nur Fälle, die in den ersten 10 Tagen zur Behandlung kamen, sich bei dieser Behandlung schnell besserten. Er empfiehlt eine Kombination von Kalomel in abführender Dosis mit Wismut und hatte damit in seinen frischen Fällen gute Erfolge. In sechs Tagen waren im allgemeinen die Krankheitserscheinungen gehoben. — Eine Kombination von Kalomel mit Rizinus wurde von mehreren Autoren empfohlen (Quincke und Roos 70, Brunton 11 u. a.). Fisch (34) verwandte Kalomel allein oder zusammen mit Rizinus, Extractum filicis, Borklysmen, Sulfur. Bei einem unserer Kranken wurde der vorher feste, aber amöbenhaltige Stuhl nach 0,4 Kalomel 3 Tage hindurch dauernd diarrhöeisch. Ein anderer Patient führte seine hartnäckige Dysenterie auf eine Kalomelmedikation als auslösende Ursache zurück.

Wismut wurde von uns in einer ganzen Reihe von Fällen angewandt, zusammen mit Opium und Tannineinläufen. In den Fällen, wo sich intensivere Krankheitserscheinungen fanden und lebende Amöben im Stuhl gefunden wurden, versagte es ziemlich. Nur einmal zeigte sich ein Nachlassen der Durchfälle nach 3 Tagen,

ein anderes Mal geschah dies erst nach 14 Tagen; bei einem Falle traten nach vorübergehender Besserung immer wieder Rückfälle auf. Ein vierter Fall mußte auf Wunsch ungeheilt entlassen werden. Besser erschien die Wismutwirkung in älteren Fällen, bei denen sich keine Amöben im Stuhl fanden. In 5 von 8 solchen Fällen kann man von einer Heilung sprechen. Die Durchfälle hörten nach durchschnittlich 5 Tagen auf. Plehn (67), Pitchford (66) empfehlen die Anwendung des Wismut, letzterer in Verbindung mit Chloroform, Morphium und „Izal".

Opium wurde nie allein, sondern immer nur symptomatisch als Adjuvans gegeben, das gleiche gilt von den Tannineinläufen; in einem Falle fraglicher Amöbendysenterie, in dem Tannineinläufe nur mit Opium zusammen angewandt wurden, sistierten die Durchfälle erst in der dritten Woche. Einmal wurde, nachdem mehrere Tage lang Bitterwasser gegeben war, durch einen einzigen Tannineinlauf gebundener Stuhl erzielt. Doch hielt die Besserung nicht an, als festere Speisen verabreicht wurden. In einem anderen Falle wurde der Stuhl nach Tannineinläufen geformt, behielt aber die Schleimbeimengungen. In den angeführten Fällen erwiesen sich die Tannineinläufe für sich noch nicht ausreichend. Die Tannineinläufe scheinen die Abstoßung der erkrankten und zerstörten Gewebe zu beschleunigen und die Flüssigkeitssekretion zu vermindern[1]). Ganz gewöhnlich traten nach den Tannineinläufen noch wieder Schleimbeimengungen zum Stuhl auf, oder es wurden zusammenhängende nekrotische Fetzen in einer für den Kranken nicht selten beunruhigenden Form ausgestoßen. Die Kranken klagen in der ersten Zeit recht häufig über Schmerzen im linken Hypogastrium nach den Tannineinläufen, vielleicht infolge Zerrung peritonitischer Adhäsionen. Die Tannineinläufe hatten Erfolg in ihrer Anwendung bei schwerer Dysenterie nach Ablauf der stürmischsten Krankheitserscheinungen.

In diesen Fällen, die mit akuteren Krankheitserscheinungen in Behandlung kamen, sahen wir die besten Erfolge vom Simaruba-Granatrinden-Dekokt, welches mit Opium und später mit Tannineinläufen kombiniert wurde. Die Durchfälle verschwanden in den unkomplizierten fieberfreien Krankheitsfällen zuweilen sofort,

[1]) Bei Einläufen ist stets an die Perforationsgefahr zu denken, da der Rest der Darmwand, wenigstens in schweren Fällen, zuweilen so überaus dünn sein kann, daß dem Pflegepersonal aus einer Perforation nicht einmal ein Vorwurf gemacht werden kann.

seltener erst nach einigen Tagen. In einem mit interkurrierendem, remittierenden Fieber verlaufenden Falle hielten die Durchfälle trotz der Simarubarinde noch 14 Tage an. In einem andern, mit leichtem Fieber verlaufenden Falle sogar noch 4 Wochen. Im Durchschnitt war nach 3tägigem Gebrauche von Simarubadekokt der Stuhl gebunden. Mißerfolge sahen wir nur in den akut letal endenden Fällen. Sonst wirkte das Simarubadekokt stets prompt, auch dort, wo andere Mittel versagt hatten. Unangenehme Nebenwirkungen traten bei der Simaruba-Granatrindendekokt-Verabfolgung nicht auf. Es erübrigt sich fast, auf die begeisterte Schilderung der Simarubawirkung von Zorn (80) und Köhler (51) hinzuweisen und auf die Empfehlungen durch Kartulis (49), Councilman und Lafleur (20), Scheube (74), sowie auf die Verwendung von Dekokten der Simaruba und ihrer Verwandten in der Eingeborenen-Medizin, könnten wir nicht aus einzelnen in der Literatur mitgeteilten Fällen ersehen (cf. Albu 1), daß die fast spezifische Simarubawirkung bei der Dysenterie (oder vielleicht genauer der Amöbendysenterie) noch nicht allgemein bekannt und anerkannt ist.

Für die Beurteilung neuer Medikamente ist es wesentlich zu wissen, daß schon bei alleiniger Einhaltung strenger Diät und Sorge für leichten Stuhl durch Karlsbader Salz (oder Rizinusöl) leichter Erkrankte beschwerdefrei werden können.

Trotz Simarubamedikation sahen wir tödlich endende Dysenterien. Aber diese (3) Kranken starben vielleicht ehe Simaruba genügend lange wirken konnte, es wurde 1, 3, 6 Tage lang gegeben, und sie erlagen der Ruhr wohl nicht direkt.

Als Todesursache fand sich: Sepsis und Leberabscess, Marasmus mit septischem Fieber (der Mann erhielt 6 Tage lang Simaruba, Amöben wurden nicht gefunden), Lungentuberkulose.

Drei andere Kranke starben an eitriger Peritonitis, die einmal mit Leberabscess kompliziert war. Ein siebenter Patient, der gleichzeitig an Malaria litt, erlag nach 4tägigem Krankenhausaufenthalt seiner Körperschwäche, Amöben oder Bakterien wurden nicht festgestellt. Vielleicht lag eine sogenannte terminale Malariadysenterie vor, wenn überhaupt ein solches Krankheitsbild bei Malaria existiert. Peritonitis, Leberabscess, Sepsis waren somit außer zufälligen die häufigsten und eigentlichen Komplikationen unserer Dysenteriefälle. Nebenbei mag erwähnt werden — daß bei unseren Dysenterien Tänien recht häufig gefunden wurden (fünfmal).

Aus dem Krankheitsverlauf verdienen wohl nur einige Beobachtungen über die Amöbendysenteriefälle besondere Hervorhebung. Der chronische Charakter des Krankheitsverlaufes ist genugsam betont. Auch die Intensität der Krankheit zeigt alle Übergänge, vom schwersten zum leichtesten Zustandsbild. Neben den lokalen Erscheinungen des Dickdarmkartarrhs finden wir Störungen des ganzen Magen- und Darmkanals mit Appetitmangel, belegter Zunge, großer Prostration und Störungen des Allgemeinbefindens (Schlaf, Stimmung), in anderen Fällen fehlt diese Miterkrankung, und wir haben nur ganz streng im Dickdarm lokalisierte Erkrankungen vor uns. Gerade diese Kranken aber verdienen, so wenig schwer sie auch objektiv unter ihrer Krankheit zu leiden scheinen, die ärztliche Beachtung nnd Fürsorge. Wir müssen bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse in ihnen Infektionsträger sehen; andererseits aber bleibt für den Erkrankten selbst ein Infektionsherd im Körper, von dem aus jederzeit, noch nach vielen Jahren, eine lebensgefährliche Komplikation sich entwickeln kann. Es braucht hier nur an die späten Leberabscesse erinnert zu werden, von denen nicht immer anzunehmen ist, daß sie schon im akuten Stadium der Dysenterie entstehen und dann jahrelang latent bleiben.

An dieser Stelle verdient ein Fall erwähnt zu werden, der uns mit den Erscheinungen einer Perityphlitis zuging und bei dem unter der üblichen konservativen Behandlung eine kurze dysenterische Attacke mit positivem Amöbenbefund auftrat, die einen Einblick in die Genese der Krankheit zuließ. Der Mann mußte mit den Erscheinungen eines subphrenischen Abscesses entlassen werden. Wie schwer ohne diesen dazwischentretenden Dysenterierückfall das Verständnis des Krankheitsbildes ist, ergeht aus der späteren Anfrage aus der Heimat des Kranken in England bei uns nach dem hier erhobenen Befund. Von Councilman-Lafleur (20), Hoppe-Seyler (44), Kartnlis (49), Rogers (71), Haasler (41) sind Perityphlitiden bei Amöbendysenterie beschrieben. Mnsgrave (62) beschreibt eine isolierte Erkrankung des Wurmfortsatzes in 14 von 200 Amöbendysenteriefällen.

Mit der nicht selten strengen Begrenzung der Amöbenulcerationen erklären sich auch zwanglos die von den Kranken bald in der Nabelgegend (S. sigmoideum, Colon transversum), bald in den seitlichen Hypogastrien (Colon descendens, Colon ascendens, Wurmfortsatz) oder in der Kreuzbeingegend (Rectum) lokalisierten Schmerzen.

Die Menge der Blut- und Schleimentleerungen zeigt mit der verschiedenen Schwere der Krankheit große Unterschiede. Immerhin macht es den Eindruck, als ob bei der Amöbendysenterie Schleim und Blut in kleineren glasigen Fetzen abgesondert würde und als ob die Zahl der roten Blutkörperchen überwiege, während bei den bakteriellen Dysenterien die Leukozyten und Eiterkörper das mikroskopische Bild der aus den großen grauen Eitermassen entnommenen Probe beherrschten.

Mit der Ausdehnung des Krankheitsprozesses, der Zunahme des Kräfteverfalles, steigert sich der durch die Eiweißfäulnis im Dickdarm bedingte üble Geruch der Entleerungen. Besonders ekelerregend war er bei 2 tödlich ausgehenden Fällen[1]).

Indikanausscheidung im Urin wurde in leichten Fällen vermißt.

Fieber wurde bei unkomplizierten Fällen von Amöbendysenterie nicht beobachtet (cf. Duncan 28), bei bakterieller Dysenterie ist es häufiger gefunden.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug bei der zu dieser Zusammenstellung benutzten Reihe von Fällen 26 Tage. Die große Entkräftung und die allmähliche Gewöhnung an die alltägliche Ernährung verlangen diese lange Behandlungsdauer. Die Erholung erfolgt nach Ablauf der ersten Krankheitserscheinungen schnell. Ein Patient nahm in 10 Wochen 18,2 kg zu. Abgesehen von einer lange dauernden Schwäche des Darmkanals schienen wirkliche Dysenterierückfälle nur selten zu sein, wenigstens kam nur einmal ein Kranker nach einem Monat mit einem angeblich durch Erkältung erworbenen Rückfall wieder in unsere Behandlung.

Einige der im Jahre 1905 beobachteten Fälle von Amöbendysenterien in dem vorhin erörterten Sinne lieferten ein günstiges Material für morphologische Studien.

Schaudinns (73) lichtvolle Arbeiten haben ohne Frage die Grundlagen für die weitere Amöbenforschung festgelegt. Aus dem viel zu vielen der Amöbenschilderungen konnte er 2 Arten sicher bestimmen, die Entamoeba histolytica und die Entamoeba coli, welcher er aus historischen Gründen den Beinamen (Lösch) gab, nicht aber, weil er diese Entamoeba coli mit der Amoeba coli Lösch für identisch hielt. Die Entamoeba histolytica ist zuerst von Jürgens (48)

[1]) Einer von diesen beiden Kranken erregte bei der Benutzung der Elektrischen auf dem Wege ins Krankenhaus durch den Geruch, den er verbreitete, sogar öffentliches Ärgernis und mußte die Bahn verlassen.

heschrieben und dann durch Schaudinn (73) näher charakterisiert. Sie ist für Menschen und Katzen pathogen.

Als Entamoeha coli sieht Schaudinn die von Casagrandi und Barhagallo (16) heschriehene Amöbe (Entamoeba hominis) an, welche nicht pathogen sein soll. Schaudinn hat in seiner in den Veröffentlichungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt im Jahre 1903 erschienenen vorläufigen Mitteilung die unterscheidenden Merkmale dieser heiden Amöben kurz und präzise angegehen. Speziell für die Entamoeha histolytica sind die Kernverhältnisse danach sehr kennzeichnend. Der Kern ist chromatinarm, vorhanden ist meist nur ein einziger „zentraler Nucleolus“ und eine „schmale Chromatinzone an der Kerngrenze“, Form und Lage des Kernes sind unbeständig. Es hesteht keine Möglichkeit, eine achromatische Kernmembran nachzuweisen. Aus China stammten die mit histo-

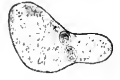


Fig. 1.
Casagrandi u. Barbagallo.
Entamoeba coli.
Direkte Kernteilung vor der Zweiteilung.



Fig. 2.
Casagrandi u. Barbagallo.
Entamoeba coli.
Schizogonie

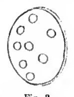


Fig. 3.
Casagrandi u. Barbagallo.
Entamoeba coli.
Bildung mehrkerniger Cysten.

lytica infizierten Kranken Jürgens' (48). Auch Councilman und Lafleur (20) geben auf Tafel VII, Fig. 5 und 6, dieser Schilderung entsprechende Bilder. Amitotische Teilung und Knospung sind die Vermehrungsarten der Entamoeba histolytica. Chromatinreich dagegen ist der Kern der vegetativen Form der Entamoeba coli. Ihre Vermehrung erfolgt durch amitotische, einfache und Mehrfachteilung (8 Tochtertiere). Danehen kommen Vermehrungscysten vor. (Textfiguren Nr. 1, 2, 3.) Gerade sie haben für die Erkennung dieser Amöbe eine große Bedeutung. Grassi sah sie zuerst, Casagrandi und Barhagallo (16) studierten sie genauer und stellten fest, daß aus den Cysten hei der Neuinfektion sich junge Amöben entwickelten. Schaudinn untersuchte sehr eingehend die Kernteilungsvorgänge, welche zu der Bildung von 8 Tochterkernen führen. In Deutschland und Italien kommt diese Amöbe nach den vorliegenden Untersuchungen mit Sicherheit vor. Sie soll nicht pathogen sein.

In 2 Fällen konnten wir Dysenterien beobachten, bei denen sich Amöben im Stuhl fanden, die den von Casagrandi und Barbagallo (16) beschriebenen zuzurechnen sind. (s. Tafel II, III, 1.) Ihr zuzurechnen waren sie besonders deswegen, weil sie ein sehr wenig lichtbrechendes Protoplasma besaßen, einen sehr chromatinreichen Kern mit deutlichem Netzwerk erkennen ließen, und weil sie Vermehrungscysten bildeten. Ihre Größe war sehr schwankend, im allgemeinen Durchschnitt erschienen sie etwas kleiner als wir sonst die Amöben zu sehen gewohnt sind (25—30 μ). Ihre Körperform war abhängig von der Umgebung, in der Ruhe rund. Die Körperkontur war durchweg sphärisch begrenzt. Ihre Bewegungen erfolgten durch kreisbogenförmig begrenzte Ektoplasmafortsätze. Nur in der Bewegung war das Ektoplasma erkennbar. Es mußte beim Vergleiche mit dem Entoplasma für weniger lichtbrechend als dieses gehalten werden. Kurze Zeit fanden sich neben den vegetativen auch Dauerformen. Eine Infektion von Katzen per rectum führte zu einer rezidivierenden Dysenterie derselben, welche aber spontan ausheilte.

Das Protoplasma der Amöben zeigte auf den mit Sublimatalkohol gehärteten und mit Eisenhämatoxylin gefärbten Präparaten einen wabenförmigen Bau, auch der Kern ließ im vegetativen Stadium eine netzförmige Struktur erkennen. (Tafel II, Nr. 1.) Chromatinkörner waren über das Netz verteilt. In anderen Amöben war das Kernchromatin gesondert zu größeren Stäben, die sich auf die Peripherie verteilten. Häufig fanden sich zwei an der Peripherie einander gegenüberliegende Chromatinbrocken. Ob damit sich wie bei der Entamoeba coli Schaudinn eine einfache Schizogonie einleitete, ist nicht mit Sicherheit zu sagen, da diese Verhältnisse nur am fixierten und gefärbten Präparat studiert werden konnten. Es fanden sich auch kompakte, hantelförmig eingeschnürte Kerne, Tafel II, Fig. 3, und Bilder, die einer mitotischen Kernteilung ähnlich sahen, Tafel II, Fig. 2. Mitosen bei der Entamoeba coli schildert Schaudinn (73) als Einleitung der zur Cystenbildung führenden Kernteilungen. Letztere verliefen bei der hier beobachteten Amöbe aber anders, als bei der von Schaudinn geschilderten. Das Resultat war nämlich hier stets eine vierkernige statt einer achtkernigen Cyste. Ebenso schienen die Kernreduktionen am ungeteilten Kern nicht wie bei der von Schaudinn beschriebenen Entamoeba coli nach dem Vorangehen einer mitotischen Kernteilung an den Tochterkernen zu verlaufen. Die durch die variablen



Reduktionen gelieferten Bilder waren daher auch nicht von so verwirrender Mannigfaltigkeit, wie bei jener. Chromidien traten auf sowohl in Form von einzelnen Strängen, Tafel II, Fig. 4, als auch in dichten, dem Kern eng anliegenden Massen, Tafe III, Fig. 5, die zunächst den Kern fast verdeckten, allmählich aber weiter peripherwärts abrückten, Tafel II, Fig. 6—12, und resorbiert wurden. In dieser Zeit gingen an dem regenerierten Kerne recht beachtenswerte Veränderungen vor sich, welche wohl eine kurze Mitteilung und einen Erklärungsversuch verdienen. In den homogen sich färbenden Chromidien ist das Kernbild zunächst nur schwer zu erkennen. Es tritt klarer hervor, sowie die Chromidien sich verdichten, Tafel II, Fig. 6. Gewöhnlich sammelten sie sich zu länglich ovalen, dunklen, neben dem Kern liegenden Körpern, Tafel II, Fig. 7 u. ff., deren Zahl wechselte. Eine engere Beziehung zu dem Kern etwa im Sinne eines Nebenkernes wie bei der Paramoeba eilhardi kommt ihnen allem Anschein nach nicht zu. Manche der Bilder ähneln solchen von der Autogamie der Bodo lacertae, auf deren Schilderung durch v. Prowazek (68) Herr Dr. Hartmann mich aufmerksam machte. Doch waren die Reduktionsmassen stets kompakt, ohne besondere Differenzierung. Sie färbten sich intensiv mit allen Kernfarbstoffen und entsprechen wohl den ausgestoßenen vegetativen Bestandteilen des Anfangkernes. Bei der Entamoeba coli sondern sich die männlichen und weiblichen Bestandteile des Geschlechtskernes noch durch zwei der ersten Teilung folgende Reduktionsteilungen. Ähnliche Bilder konnte ich bei der vorliegenden Amöbe nicht finden. Dagegen scheint in dem bei derselben gebildeten generativen Kern der Innenkörper eine besondere Rolle zu spielen, vielleicht im Sinne des Nucleolo-centrosoma (Goldschmidt und Popoff 37). Er ist auffallend groß und zeigt eine deutliche Chromosomenbildung, Tafel II, Fig. 9. Mit ebensolchen ist auch die Kernperipherie besetzt. Hier konnte ich 8 zählen. Der Innenkern vergrößert sich, und es tritt eine Verschmelzung der inneren und äußeren Chromosomen auf, Tafel II, Fig. 10. Daraus resultiert ein großer Kern, der von Körnern gleichmäßig durchsetzt ist. In einem späteren Stadium haben sich diese Körner zu einem Spiralfaden aufgereiht, welcher dann durch einfache Teilung in 4 kurze Fäden zu zerfallen scheint, Tafel II, Fig. 11. Sie schließen sich je zu einem einfachen Ring, zwei von ihnen hängen zunächst noch zusammen, von denen dann 4 in der Zelle liegen, zu 2 liegen sie eine Zeit nebeneinander, Tafel II, Fig. 12. Inzwischen hat sich auch die Cystenmembran

gebildet, die zunächst noch uneben, später aber als breite glatte Hülle die Zelle umgibt. An ihrem Aufbau könnte sich nach einigen Bildern die vegetative Chromidialmasse beteiligen. Weiter habe ich das Schicksal der Cyste nicht verfolgen können. Da aber in den Präparaten Cysten mit mehr Kernen nicht gefunden wurden, so sind die beobachteten Formen wohl das Endglied dieser Entwicklung. Die geschilderte Amöbe ist sicher auch schon von Casagrandi und Barbagallo (16) gesehen. Jedenfalls glaube ich auf ihrer Tafel in Nr. 18 (Textfigur Nr. 4) diese Cyste bestimmt wiederzuerkennen, wenn auch nur 3 Kerne eingezeichnet sind. Auch Roos (70) wird sie in Händen gehabt haben. Sollte es sich weiter bestätigen, daß sie eine besondere konstante Varietät der Entamoeba coli darstellt, so möchte ich den Beinamen tetragena vorschlagen, statt tetragona die „viereckige", wie Huber (45) mißverständlich erwähnt. Ich fand diese Amöbe auch in nicht dysenterischem Stuhl.

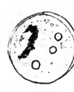


Fig. 4.
Casagrandi u. Barbagallo.
Entamoeba coli.
Entstehung d. mehrk. Cysten.

In anderen Fällen von Amöbendysenterie fanden sich Amöben, die ihren Kernverhältnissen nach, s. Tafel III, Fig. 7, mit Sicherheit keine Entamoeba histolytica waren, die aber bei der Unmöglichkeit Vermehrungscysten nachzuweisen, auch nicht als Entamoeba coli Schaudinn angesehen werden konnten. Es waren chronische, rezidivierende Dysenterien, bei denen im Stuhl keine Dysenteriebazillen nachgewiesen werden konnten, Fälle, in denen auch das Serum der Kranken unsere Dysenteriestämme (ein Stamm Kruse und ein Stamm Flexner) nicht agglutinierte. Im Stuhl fanden sich nur vegetative Amöben. Es fragt sich nun, ob man diese Amöben, deren Kern mit dem der Entamoeba coli die größere Ähnlichkeit hat, der Entamoeba coli zurechnen soll oder nicht? Es sind Amöben, wie sie Kruse-Pasquale (52) beschrieben, und wie sie auch von andern Untersuchern gefunden sind. Nach den Referaten hat Craig (21), der schon lange Zeit über Stuhlamöben arbeitet, sie ebenfalls gesehen. Er gesellt sie offenbar zu den Dysenterieamöben, wegen ihrer Pathogenität. Er unterscheidet 2 Gruppen: pathogene Amoebae dysenteriae und harmlose Amoebae coli. Einen andern Weg gingen Quincke und Roos (70). Mit ihnen können wir wohl am besten dem klinischen Sprachgebrauch folgend, diese noch nicht näher bestimmten, pathogenen Amöben als Amoeba coli Lösch be-

zeichnen. Wir würden so eine Entamoeba histolytica (pathogen) und Entamoeba coli (harmlos) Schandinn und eine pathogene Amoeba coli Lösch (Kruse-Pasquale) haben. Aus dieser letzten Gruppe werden sich wahrscheinlich noch verschiedene Amöbenspezies abtrennen lassen. Durch ihre Pathogenität unterscheidet sie sich von der harmlosen Entamoeba coli. Ihre Unterscheidung von der vegetativen Form der Entamoeba histolytica ist durch den Chromatinreichtum des Kernes, s. Tafel III, Fig. 7, gegeben. Im einzelnen finden sich die Differenzen schon in der Arbeit von Jürgens sehr eingehend erörtert. Bei der Histolytica sind Ekto- und Entoplasma stets erkennbar gesondert (Jürgens 48, S. 118), bei den von Kruse-Pasquale (52) beschriebenen Amöben nur in der Bewegung (l. c. S. 25). Das Entoplasma fand Jürgens stets gekörnt und vakuolenfrei (l. c. S. 118), Kruse-Pasquale fanden es strukturlos, gekörnt oder vakuolär (l. c. S. 25), ebenso auch Casagrandi und Barbagallo (l. c. S. 21). Das Entoplasma fand Jürgens weniger lichtbrechend als das Ektoplasma (l. c. S. 117), umgekehrt Kruse-Pasquale, s. Tafel III, Fig. 4. Die die amöboide Bewegung einleitende Protoplasmaströmung beginnt nach Jürgens im Entoplasma (l. c. S. 120), nach Kruse-Pasquale im Ektoplasma (l. c. S. 28). Der Kern läßt nach Jürgens gefärbt nur die Membran und das Kernkörperchen erkennen (l. c. S. 124), nach Kruse-Pasquale ist er häufig gekörnt. Mit Eisenhämatoxylin ließ sich in unseren Fällen eine wabige Kernstruktur nachweisen. Am hiesigen Material ließen sich körnige und hydropische Degeneration erkennen. Auch das wellenförmig die Peripherie umkreisende Auftreten eines Ektoplasmabuckels, eine Bewegung, die wohl zu der Flüssigkeitsabgabe des Ruhestadiums Beziehung hat, ließ sich vor dem Absterben der Amöbe beobachten, ebenso das Auftreten formbeständiger, knospenartiger Ektoplasmafortsätze, Tafel III, Fig. 6. (Bilder, ähnlich der Knospenbildung bei der Histolytica.) Dabei zeigte sich eine doppelte Konturierung der Amöben. Auch die Fortbewegung der Amöbe in toto — wie es Councilman und Lafleur (20) sahen — ohne Auftreten von Ektoplasmafortsätzen, konnte ich bestätigen. Ein gleichzeitiger Flüssigkeitsstrom im Präparat, der diese Bewegung anders erklärte, war nicht vorhanden.

Der Vorgang der Aufnahme von Fremdkörpern war im einzelnen schlecht zu verfolgen. Einmal wühlte sich eine Amöbe in einen Haufen roter Blutkörperchen hinein. Bei Anwendung starker Okulare ließ sich erkennen, daß die Blutkörperchen in Dellen der

Amöbenoberfläche lagen. Nach etwa 20 Minuten — in der Zwischenzeit war ich aus äußeren Gründen verhindert die Beobachtung fortzusetzen — lagen die Blutkörperchen im Amöbenentoplasma. Häufiger schleppte eine Amöbe ein rotes Blutkörperchen, das seiner Oberfläche fest anhaftete, durch viele Gesichtsfelder. Auch in dichtem Stuhldetritus haftete es an der Amöbe. Schließlich blieb es aber doch liegen. Die Ausstoßung von Detritus ließ sich häufiger beobachten, wenn man das Auftreten einer körnigen Masse an dem der Fortbewegung der Amöbe abgewandten Ende, die deutlich nachschleppte und schließlich hängen blieb, so auffassen kann. Die Weiterbewegung der Amöbe ging danach ohne das Auftreten eines solchen zähflüssigen Anhangs vor sich.

Im Dezember 1904 kam ein Fall von Amöbendysenterie mit Leberabscessen zur Sektion. Die Obduktion konnte rechtzeitig genug gemacht werden, um wertvolles Material zu liefern. Baldige Sektion ist dazu besonders wichtig, denn die Amöben verschwinden bald und Bakterien durchwachsen die Darmschleimhaut. Das resultierende Bild ist dann sehr verwirrend, bei späteren Sektionen ließ sich das feststellen. Dies Material zusammen mit einem reichlicheren von amöbeninfizierten Katzen gestattet eine Stellungnahme zu einigen der in der Literatur schwebenden Streitfragen. Es möge vorweg bemerkt werden, daß zwischen der Menschen- und Katzendysenterie gewisse Unterschiede zu bestehen scheinen. So nur erklären sich die von den anderen Autoren abweichenden Erfahrungen, die Jürgens aus seinen exakten Beobachtungen am amöbeninfizierten Katzendarm folgerte, und welche Groß für die Katze vollauf bestätigte.

Beide betonen die primäre Erkrankung der Mucosa. Auch Kartulis nimmt einen initialen hämorrhagischen Schleimhautkatarrh an.

Demgegenüber ist jedoch daran wenigstens festzuhalten, daß bei der unkomplizierten menschlichen Amöbendysenterie der destruktive Prozeß seine Hauptausdehnung in der Submucosa hat. Die Mucosa zeigt nur in der Nähe des Geschwürs das Bild eines Schleimhautkatarrhs, oft mit Schleimcystenbildung, in kurzer Entfernung schon kann sie ein ganz normales Aussehen haben, wie die beigegebene Tafel deutlich zeigt. Amöben finden sich breit in der Umgebung des Geschwürs in der Submucosa (Tafel III, Fig. 10) und recht zahlreich zwischen dem Grunde der Drüsen und der Muscularis mucosae. Ihrer zahlenmäßigen Häufigkeit nach werden sie von der Submucosa auf einem Wege, der mit den Lymphbahnen die

Muscularis mucosae durchquert, immer seltener. Demnach ist wohl Councilman und Lafleurs (20) Ansicht beizutreten, daß die Amöben auf dem genannten Wege von der Submucosa aus sekundär in die Mucosa eindringen. Oberhalb des genannten Muskellagers können sie zahlreich sein, ohne daß die Mucosa darüber schon verändert wäre. Im weiteren Verlaufe ist jedenfalls die Mucosa die sekundär erkrankende.

In der Mucosa fanden sich Amöben ganz selten in erweiterten, oft cystischen Drüsen, meistens im interglandulären Gewebe (cf. auch Tafel III, Fig. 8. Amöben im Drüsenfundus). Diese Beobachtung kehrt in allen anatomischen Beschreibungen der menschlichen Amöbendysenterie wieder.

Die weitere Folgerung, daß die Amöben nicht zunächst in die Drüsenschläuche eindringen, wie Jürgens (48) meint, sondern im interglandulären Gewebe ihren Weg in die Tiefe sich bahnen, ist am nachdrücklichsten von Dopter (27) betont.

Eine spezifische Erkrankung der Lymphknoten anzunehmen, gegen welche sich auch Councilman und Lafleur (20), Kelsch uud Kiener (50) wenden, gibt unser Material nicht die geringste Veranlassung. Auf den Lymphbahnen dringen die Amöben in die Tiefe, durch die Muscularis in die Subserosa und weiter (Councilman und Lafleur 20, Dopter 27). Eine allgemeine Submucosaverdickung, welche differentialdiagnostisch wichtig sein soll, fand sich bei mehreren Fällen von bakterieller Dysenterie stärker ausgesprochen, als bei der Amöbendysenterie. (Das Material verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Dr. Ricker.) Demnach kommt ihr die in der Literatur beigemessene große Bedeutung wohl nicht zu. Recht häufig liegen die Amöben in den Blutgefäßen, zuweilen liegen sie noch zur Hälfte zwischen den Zellen der Gefäßwand. Ob sie ihren Weg aus den Blutgefäßen in die perivaskulären Lymphgefäße nehmen, wie Councilman und Lafleur annehmen, oder umgekehrt, muß dahingestellt bleiben. Die Gefäßwand durchqueren sie jedenfalls aktiv. Man findet die Amöben auch in nicht thrombosierten Gefäßen. Die Veränderungen des Gewebes sind schon von Kelsch und Kiener (50) sehr exakt geschildert. Diese unterscheiden 3 Schichten, oberflächlich körniger Detritus, darunter zellige Infiltration, Quellung und Verdickung der Bindegewebsfasern und endlich ein ödematöses Gebiet. Die Amöben marschieren an der Spitze der zelligen Infiltration (as it were the advance guard, Councilman und Lafleur 20).

Eine große Rolle in den Schilderungen der Amöbondysenterie (Kartulis 49 u. a.) spielen die Fibrinausschwitzungen. Kelsch und Kiener (50) scheinen für diese Auffassung verantwortlich zu sein. In der Tat sieht man zuweilen der Schleimhaut eigenartig fasrig gezeichnete Pfröpfe aufsitzen, deren Fasern sich aber direkt in das Bindegewebe dor Submucosa fortzusetzen scheinen. Auch im Stuhle fand ich zuweilen ganze Knäuel grauer, fester Massen. Aber weder im Stuhl noch im Schnitt ergab sich eine ausgesprochene Fibrinfärbung. Eine eigenartige Degeneration des Bindegewebes dürfte mit Councilman und Lafleur die richtigere Bezeichnung für diese Veränderung sein.

Plasmazellen waren häufig, nahe der Geschwürsoberfläche traten sie gegen die Rundzellen zurück.

Ob die Verbreitung der Amöheninfektion häufiger als den Blutweg die Lymphbahnen benutzt, wie Councilman und Lafleur (20) annehmen, gestatten unsere Beobachtungen nicht zu entscheiden. Die Möglichkeit einer Verschleppung durch die Blutbahn ist jedenfalls anzunehmen. Dafür spricht mit Sicherheit der Befund von Amöben in Thromben (cf. Marchall 57, Bunting 13), sowie ihr fast regelmäßiges Auftreten in den Leberkapillaren bei einer Abscedierung daselbst. (Koch, Choleraexpedition zit. bei Kartulis 49.)

Soweit unsere Beobachtungen reichen, können über Amöbenleberabscesse die Erfahrungen von Kelsch und Kiener (50), Councilman und Lafleur (20) nur bestätigt werden. Die Stauungserscheinungen beschränkten sich allerdings in einem näher untersuchten Falle vorwiegend auf die Nähe des Abscesses und hatten also nicht die Ausdehnung, wie sie Kelsch und Kiener als wesentlich schildern (cf. Diamond 24). Das intralobuläre Fortschreiten des nekrobiotischen Prozesses, das Auftreten einer zelligen Exsudation sowie von zusammenhängenden hyalinen kern- und strukturlosen, sowie auch körnigen Massen ist durchaus zu bestätigen. Eine Tafel (I, Fig. 2) veranschaulicht diese Vorgänge (cf. auch Tafel III, Fig. 11).

Besondere Beachtung verdient endlich noch ein Fall, von welchem ein Teil des Sektionsbefundes (Physikus Dr. Reuter) zunächst mitzuteilen ist.

„167 cm lange, 40,5 kg schwere Leiche eines äußerst abgemagerten Mannes.

Weiche Kopfbedeckungen blutarm, blaßgraugelblich. Schädel-

dach dünn, an den dicksten Stellen nicht über 4 mm, Innenfläche rauh. Dura locker haftend, gelblich trübe, noch eben durchscheinend. Beim Öffnen des Schädels fließt reichlich dünnes Blut aus, welches nach einigen Minuten gerinnt. In den Venen der Basis wenig flüssiges Blut. Pia wenig ödematös, an der Konvexität trüb, ohne Verlust abzutragen. Hirnwindungen gut ausgeprägt. Großhirn von symmetrischem Bau.

In der Gegend des Stirnhirns an der Basis mehrere bis erbsengroße, graurot verfärbte, nicht prominierende Herde (Tafel III, Fig. 9, Schnitt), die beim Einschneiden nicht über die Rinde hinausgehen und stellenweise ein rostfarbenes Aussehen zeigen. (In Bezug auf die Färbung frischen Kontusionsstellen nicht unähnlich.) Ein Herd von derselben Beschaffenheit im rechten Occipitallappen und linken Streifenhügel dicht unter der Oberfläche. Im übrigen ist das Gehirn trocken, von ziemlich derber Konsistenz und blaß, auf der Schnittfläche nur wenig Blutpunkte . . . ."

Todesursache: tropische Dysenterie, Malaria tropica.

Bei Malaria sind multiple Blutungen im Gehirn (cf. Ziegler, Lehrbuch der spez. path. Anat.) bekannt. Doch dürften dieselben wohl seltener eine Größe, wie im vorliegenden Falle erreichen. Pigmentreich, wie es bei Malaria die Regel ist, war das Gehirn. Auf den mikroskopischen Präparaten zeigten sich Gefäßveränderungen ganz den Bildern gleichend, welche Alzheimer (3) von der luetischen Endarteriitis gibt. Luetische Infektion des Mannes war nicht bekannt. Ein alter Potator war er. Größere Häufigkeit von Plasmazellen oder Stäbchenzellen konnten nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Immerhin würden die endarteriitischen Veränderungen wohl das Auftreten von Hämorrhagien erklären. Teilweise lagen die Blutkörperchen in einer wenig veränderten Umgebung. An anderen Stellen, speziell in den Herden am vorderen Stirnhirnpol, fanden sich nekrobiotische Veränderungen der Hirnsubstanz und auch Herde zelliger Infiltration, so daß von einer beginnenden Abscedierung gesprochen werden könnte. Hier waren auch die perivaskulären Lymphscheiden rundzellenreich. Pia-Infiltrationen fehlten. Gitterzellen waren zahlreich. Ebenso war viel Pigment in Körnern, Stäben und Drusen vorhanden. Daneben fanden sich in spärlicher Zahl Zellen, welche Schaudinn, dessen Rat ich bei einem Teil dieser Arbeit noch zu genießen das Glück hatte, mit Amöben identifizierte (cf. Tafel III, Fig. 12 u. 13).

Auf dem Blutwege müßten dieselben hierher gekommen sein.

Es ist bei der deutlich ausgesprochenen Arteriosklerose kaum anzunehmen, daß die Amöben — embolisch hierher verschleppt — die primäre Ursache der Blutungen in diesem Falle waren. Wie weit sie zu dem Bilde der anatomischen Gesamtveränderungen Beziehungen haben könnten, läßt sich bei dem bisher vorliegenden spärlichen Material von Gehirnabscessen mit Amöben nicht beurteilen. Bakterien konnten in den Schnittpräparaten nicht nachgewiesen werden

Literatur.

1. Albu, Zeitschr. f. klin. Med. 1901, Bd. 56; Berl. klin. Wochenschr. 05. H. 1.
2. Ascher, Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 4.
3. Alzheimer, Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Fischer, Jena.
4. Babes und Ziqura, Ann. de l'Inst. de pathol. et de bact. de Bucarest, 95.
5. Barker, The Johns Hopkins Hosp. Rep. vol. V, p. 215, 1895. Ann. d'igiène sperim. VII, 1897.
6. Berthier, La médecine moderne, Nr. 60—62, 1900 (Methylenblau).
7. Billet, Soc. de biol. 1905, 27. V (Blut bei Dys.), Journ. Amer. med. assoc. 1903.
8. Blackham, Lancet 1906, Nr. 4344, pag. 1493.
9. Boas, Deutsche med. Wochenschr. 1896, Nr. 14. M. M. W. März 1907.
10. Boston, Therap. Gaz. Detroit Michigan. cit. nach Baumgarton 1902.
11. Brunton, Lancet 1903, 4. VII.
12. Bncbanan, British med. assoc. The journ. of trop. Med. 1902, 15 VIII.
    — Br. m. Journal 1899, I, S. 653 (terminale Dysenterie).
    — Journ. of trop. Med. III, 1900 (terminale Dysenterie).
    — Practitionor 1897 Dez. (terminale Dysenterie).
    — Ind. mod. Gaz. XXXIII. Nr. 12, S. 443, 1898 (Therapie).
    — British medical Journal 1903, 20. IX., II., p. 336 (Therapie).
    Weitere Arbeiten s. Ruge.
13. Bunting, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1906, Nr. 3.
14. Burus, Jonrn. of Amer. med. assoc. C. f. Bakt. I, 1903. Bd. 34, S. 442. The Johna Hopkins Hospital Reports, vol. V, 1895, p. 209—277.
15. Carnow, The Laneet, Nr. 3740, may, p. 1109, 1895.
16. Casagrandi und Barbagallo, Entamoeha hominis v. amoeba coli (Loesch).
17. Castellani, British medical Journal 1904 (Ceylon).
    — Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene 1904, Nr. 3 (Uganda).
18. Caussade und Joltrain, Soc. méd. des bopitaux. Paris, II. 1907.
19. Celli und Fiocca, Annal d'igièn. sporim. 1896. Vol. VI, Fasc. II, p. 204 (Celli), Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. 1902, Bd. 32, S. 14 (Celli), Zentralbl. f. Bakt. Bd. XV, Nr. 13/14, S. 470, Bd. XVI, S. 329, XVII. S. 309, XIX, S. 537.
    — und Valenti, Zentralbl. f. Bakt. I. Bd. 25, S. 481.
20. Conncilman und Lafleur, The Johns Hopkins Hosp. Rep. II. Nr. 7/9, 1891.
21. Craig, New York Med. News 1901, 16. III. Journal Americ. med. assoc. 9. 1905.
22. Cunningham 1881, Qnaterly jonrn. of micr. seience, Nr. 21.
23. Curry, Boston med. and surgic. Journ. 1901, Nr. 8. Z. f. Bakt. 1902, Bd. 31, S. 43.

24. Diamond, Philadelphia med. Journ. 1900, Vol. V.
25. Dock, Daniels Texas Medical Journal 1891, p. 419.
26. Doflein, Protozoen. 1901.
27. Dopter, Annal. de l'Inst. Pasteur 1905, Nr. 6 und 7, Bd. XIX.
28. Duncan, British medical association Manchester, British medical journal 1902.
29. Ebstein, Arch. f. oxper. Path. nnd Pharm. Bd. XLVI, H. 5 und 6, 1902.
30. Elzholz, Jahrbuch f. Psych. 16 (Blnt im Delirium).
31. Fajardo, Zentralbl. f. Bakt. Bd. XIX, Nr. 20, S. 753. 1896.
32. Finley, Montreal Med. Journ. April 1894.
33. Fiori, Annali d'Igieno sperim. Roma, Vol. VI, 1896, 467.
34. Fisch, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1904.
35. Flexner, The etiology of tropical dysentery 1900. Z. f. Bakt. I, Bd. 28; British med. Journ. Nr. 2074, p. 917.
36. Futcher, Zentralbl. f. Bakt. Ref., Bd. 34, p. 448, 1904 (Blut bei Dysent.).
37. Goldschmidt und Popoff, Archiv f. Protistenkunde 1907.
38. Grassi, Gaz. medical Lombardia 1879, Soc. Ital. d. scienc. natur. Milano 1882, Vol. XXIV, Fas. II/III.
    — Arch. ital. d. biolog. Vol. IX, p. 4, 1888.
39. Groß, Deutsch. Arch. für klin. Mediz., Bd. 20.
40. Harris, Med. news 1892, Am. journ. of med. Sc. CXV. IV. 1898, Virchows Archiv, Bd. 166, p. 67, Proceed. of the pathol. soc. of Phil.
    — Journ. Amerc. med. assoc. 25. VII, 23. VIII, 1903.
41. Haasler, Deutsche med. Wochonschr. 1902, 16. I.
42. Herhold, Deutsch. militärärztl. Zeitschr. 1901.
43. Hlawa, Zentralbl. f. Bakt. 1887, Bd. I, S. 537 (Ungarn).
44. Hoppe-Seyler, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 15. Deutsche Klinik 1903.
45. Huber, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 50, S. 1609.
46. Jäger, Zentralbl. f. Bakt. 1902, Bd. 31, S. 551, Bd. 32, S. 865 (Ostpreußen).
47. Jensen, Hospitalstid. 4 R. Bd. 6, S. 133, 1898.
48. Jürgens, Veröff. a. d. Gebiet d. Militär-San.-Wesens. H. 20, 1902; Berl. klin. Wochenschr. 1906, 10. Dez., Nr. 50; Verh. d. Gesellsch. d. Charitéärzte vom 1. XI. 1906.
49. Kartulis, im Nothnagel und Kolle Wassermann. (Spez. Path. und Therapie V.) (Pathogene Mikroorg. Ergänz.-Band.)
50. Kelsch, Acad. de méd. 1900, Nr. 237. Arch. de phys. norm. et path. 1873.
    — und Kiener, Arch. de phys. norm. et path. 1884. III. Sor., Tom. III und IV.
51. Köhler, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 684.
52. Krnse-Pasquale, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankht., Bd. XVI, 1894.
53. Lösch, Virchows Archiv, Bd. LXV, S. 196 (Ruß. Ostseeprov.).
54. Lüdke, Deutsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 5—7 (Ostasien).
55. Lutz, Zentralbl. f. Bakt. Bd. X, S. 241, 1891.
56. Manner, Ein Fall von Amöbendysenterie und Leberabsceß. Wien. klin. Woch. 1896, Nr. 6 und 7.
57. Marchall, British medical journal 1899, vol. I, p. 1386.
58. Markwald, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 53, 1904.
59. Marchoux, Compt. rend. de la soc. d. biol. 1899 (Afrika).

60. Meyer, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 33, 1906.
61. Monton, Zentralbl. f. Bakt. XXXII, S. 777.
62. Musgrave und Clegg, Public. of the Bureau of Government Laboratories, Biological Laboratory, Manila 1904, Nr. 18 (Kulturvers., viele Literatur).
— und Woolley, ebenda, 1905, Nr. 32 (Pathologie).
— und Clegg, The Philippine Journal of science 1906, Nr. 9 (Kultur und Pathol.).
63. Nasse, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 28, S. 881; Arch. f. klin. Med. 1892. Bd. XLIII.
64. Osler, Zentralbl. f. Bakt., Bd. VII, Nr. 23, S. 736 (Baltimore); Med. news 12. 4. 1902; Therap. Gaz., Detroit, Michigan 1902, 15. IV.
65. Pfihl, Arch. de médecine navale 1906, S. 401 (Annam).
66. Pitchford, British med. Journ. 1905, 10. S. 1.
67. Plehn, Deutsche med. Wochenschr. 1901, S. 665. Internat. mediz. Revue 1907, Nr. 1.
68. v. Prowazek, Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. XXI.
69. Pridmore, The journ. of tropic. Medicine 1904.
70. Quincke und Roos, Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 46/47 (Quinke). 1893, Nr. 45, S. 1089 (Qu. u. R.). Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. 33, H. 6, S. 589, 1894 (Roos).
71. Rogers, British medical Journal 1902, 20. IX. Vol. II, S. 844 (Dys.: Leberabsc.); 1903, 6. VII. Vol. I, S. 1315 (Amöbendys.); 1905, 11. XI. Vol. II, S. 1291 (Blutkörp. beim Leberabsc.); 1906, 6. VI. Vol I, S. 1397 (R. und Wilson). (Leberabsc., Amöben: Chinin).
72. Ruge, im Mense (Tropenkrankheiten Bd. 2 und 3) 1905 und 1906 sehr reichhaltige Literatur.
73. Schaudinn, Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. XIX.
74. Scheube, Krankh. der warm. Länder 1903.
75. Schuberg, Zentralbl. f. Bakt. 1893, Bd. 13, S. 598.
76. Sheldon Amos, journ. of pathol. and bacter. Vol. VII, Nr. 3, Sept. 1902. Lancet 1906, II. Nr. 4327, S. 295.
77. Shiga, Zentralbl. f. Bakt. 1898, Bd. XXIII, S. 599. Deutsche med. Wochenschrift 1901, Nr. 43—45.
— Zentralbl. f. Bakt. 1898, Bd. XXIV, S. 817. Deutsche med. Wochenschrift 1903, Nr. 7 und Nr. 18.
— Zentralbl. f. Bakt. 1902, Bd. XXXII, S. 352. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheit. 1901, Bd. 41.
— Arch. de médec. navale 1906, Nr. X und XI.
78. Steffenhagen, Baumgarten 1903.
79. Strong, Journ. of the Am. med. assoc. 1902, 13. IX. (Michigan), 1900, 25. VIII. Report of Govern. Laborat. of the Philippine Isl. 1902.
— and Musgrave, ebenda 1900. Report of the etiol. of the dys. of Manila. Report of the Surgeon-General of the Army to . . . Washington 1900.
— and Watson, Med. a. surgic. reports of the Boston City Hospital 1898. (Amöbendys. und Darmtuh.).
— American Medicine, Philadelphia 27. I. 1906 (Darmblut b. Amöbendys.).
80. Zorn, Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 72, S. 366, 1901.

Tafelerklärung.

Tafel I. A) Fall Sch. Darmgeschwür. (Die Überlassung des von Herrn Stabsarzt Dr. Fülleborn präparierten Materiales verdanke ich der Güte desselben.) Färbung nach van Gieson-Weigert. Schwache Vergrößerung.

B) derselbe Fall. Rand eines Leberabscesses. Färbung nach Giemsa.

Tafel II. Entamoeba coli n. spec. (tetragena). Mikrophotogramme von feucht fixierten und mit Eisenhämatoxylin gefärbten Stuhlausstrichen, Zeiß Homogen. Apochromat 2,0. Okular 8 und 12 (Fig. 2, 4, 12). Kamera-Auszug etwa 60 cm.

1. vegetative Form. 2., 3. Kernteilungen. 4., 5. und folg. Kernreduktion und -teilung, cf. Text.

Tafel III. 1—3 bei gleichem Auszug Okular 8. 1. Cysten von Entamoeba coli (tetragena), 2. von Amoeba limax, 3. von Trichomonas.

Fig. 4 und 6. Amoeba coli (Lösch) lebend photographiert (Infektion in Kamerun).

Fig. 5. Amoeba limax. Cysten lebend. Vergr. wie bei 1—3.

Fig. 7. Amoeba coli (Lösch) (Infektion in Togo), feucht konserviert und gefärbt.

Fig. 8—13. Fall Sch. Amöbendysenterie: 8. Amöben am Drüsenfundus, 9. Hirnabsceß, 10. Amöben am Grund des Darmgeschwürs (Tafel Ia), 11. Amöben in der Leberabsceßwand, 12 und 13 Amöben im Gehirnabsceß.

(Tafel III. Fig. 8, 10 und 11 nach Mikrophotogrammen von Herrn Stabsarzt Dr. Fülleborn.)

Fig. 1.

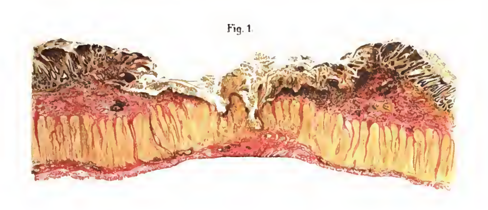
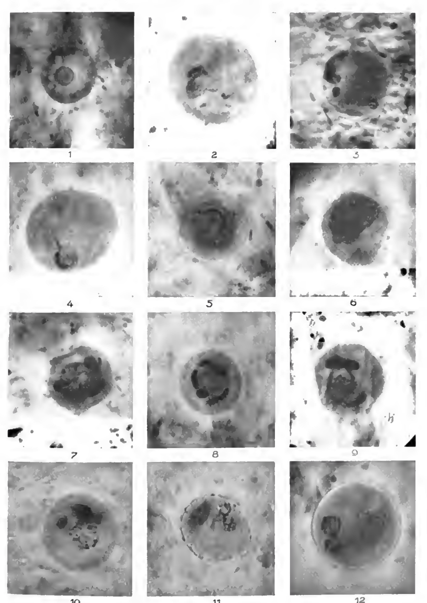


Fig. 2.

Stender pinx.

Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig

Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.



Zu dem Artikel: Dr. Viereck, Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie.

Beihefte

zum

Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene

unter besonderer Berücksichtigung

der Pathologie und Therapie.

Band XI.

Mit besonderer Unterstützung des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg und der Deutschen Kolonial-Gesellschaft

herausgegeben von

Dr. **C. Mense,** Cassel.

1907. Beiheft 2.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Beiträge
zur
Kenntnis des Trypanosoma gambiense

Von

Bentmann, Marine-Stabsarzt, kommandiert zum Institut.

und

Dr. Günther, Marine-Stabsarzt, ehem. kommandiert zum Institut.

(Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg.
Direktor: Medizinalrat Prof. Dr. Nocht.)

Mit 2 Tafeln.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Inhaltsverzeichnis.

Der Weg zu der Erkenntnis, daß die Protozoen für die menschliche Pathologie eine ähnliche Bedeutung haben, wie wir sie in den letzten 25 Jahren den pflanzlichen Mikroorganismen beizumessen gelernt haben, ist etappenweise gebahnt worden.

Einer der wichtigsten Marksteine auf diesem Wege war die Entdeckung des Trypanosoma gambiense durch Dutton (13) und Forde am 15. Dezember 1901. Fast noch größere praktische Bedeutung hatte die von Castellani (8) im November 1902 gefundene Tatsache, daß die Lumbalflüssigkeit von Schlafkranken in einer großen Zahl von Fällen Trypanosomen enthielt.

Die beiden Entdeckungen stellten die tropenmedizinische Forschung zunächst vor die Entscheidung zweier Hauptfragen:

1. Sind die gefundenen Trypanosomen die Erreger derjenigen Krankheiten, bei welchen sie entdeckt wurden, des Trypanosomenfiebers und der Schlafkrankheit?

2. Haben wir in dem Trypanosoma gambiense (Dutton) und dem Trypanosoma Castellani s. ugandense zwei verschiedene Trypanosomen vor uns oder sind beide identisch?

Die erste Frage darf nach den trefflichen Arbeiten von Dutton, Todd (14) und von Manson (23, 24) aus dem Jahre 1902 für das Trypanosomenfieber als beantwortet gelten: das Trypanosoma gambiense ist der Erreger des Trypanosomenfiebers. Hinsichtlich der Schlafkrankheit kann die Bedeutung des Trypanosoma Castellani als des einzigen ätiologischen Faktors heute noch nicht als ebenso sicher erwiesen angesehen werden. In einer großen Zahl der Fälle scheint das terminale Stadium durch das Hinzutreten einer bakteriellen Mischinfektion bedingt zu sein, deren Rolle noch nicht hinreichend geklärt ist.

Die zweite Frage, die Frage der Identität des Trypanosoma gambiense und des Trypanosoma Castellani, hat eine verschiedene Beantwortung erfahren. Während Castellani auf Grund morphologischer Beobachtungen die Identität beider Trypanosomen bestritt, lassen die umfangreichen Untersuchungen der englischen Forscher, in erster Linie der Sleeping-sickness commission, der Kongo-Expedition, die Arbeiten von Thomas-Linton und Thomas-Breinl, ferner die der französischen Forscher Laveran-Mesnil, Brumpt und Wurtz übereinstimmend die Identität beider Parasiten als höchst wahrscheinlich erscheinen, und zwar sowohl auf Grund der Morphologie und Biologie, als auch auf Grund ihres Verhaltens im Tierkörper. Eine weitere Stütze für diese Auffassung lieferten die klinischen Beobachtungen der englischen Autoren, nach welchen Trypanosomenfieber gewissermaßen das erste Stadium der Schlafkrankheit darstellt (Manson 23, 24).

Die Frage schien nach diesen eingehenden Bearbeitungen nahezu entschieden, als im Februar 1905 die Ansicht Castellanis von der Verschiedenheit der beiden Trypanosomen von neuem einen Vertreter fand in Plimmer, der auf Grund von Tierexperimenten zu dem Schluß kam: Gambiafieber und Schlafkrankheit seien verschiedene Krankheiten, und das Trypanosoma des Gambiafiebers sei sowohl morphologisch als gemäß seinem Verhalten im Tierkörper von dem Trypanosoma der Schlafkrankheit verschieden.

Plimmer hat 14 Ratten mit Trypanosomen eines mit Gambiafieberparasiten geimpften Affen infiziert, die unter den von allen Autoren beschriebenen Krankheitserscheinungen — Milz-, Drüsenschwellung, Leberkongestion, Befund zahlreicher Parasiten — zugrunde gingen. Seine drei mit Schlafkrankheitstrypanosomen infizierten Ratten zeigten dagegen zu Lebzeiten nie Parasiten im Blut, jedoch Lähmungen der hinteren Extremitäten, die er bei den Gambiatieren nie beobachtet haben will. Die Sektion dieser drei Ratten ergab keine makroskopischen Organveränderungen, keine Milzvergrößerung, keine Parasiten in den Organen der Brust- und Bauchhöhle, nur Rückenmark und Gehirn zeigten in Quetschpräparaten wenige schlecht färbbare Trypanosomen von stumpfer Form mit großer Vakuole.

Das überraschende Ergebnis dieser leider so spärlichen Tierversuche Plimmers gab uns Anlaß, die Identitätsfrage noch einmal an dem uns zur Verfügung stehenden Material des Hamburger Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten nachzuprüfen. Schließt

doch kein Geringerer als F. Mesnil seine Besprechung obiger Arbeit Plimmers im „Bulletin de l'institut Pasteur" (1905, p. 340) mit dem Aufruf: „Il résulte en effet des recherches effectives dans les divers laboratoires, que les différences, relevées par Plimmer de l'action pathogène sur le rat des Trypanosomes des deux origines, n'ont aucun caractère de général."

In dem dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten aggregierten Seemannskrankenhaus kamen im Jahre 1904 zwei Fälle von Trypanosomenerkrankungen zur Beobachtung.

Der eine, ein Fall von Trypanosomenfieber, betraf einen Europäer, der die Infektion in dem Hinterlande von Kamerun erworben hatte. Der Fall ist klinisch beschrieben von dem einen von uns (in Gemeinschaft mit Marine-Stabsarzt Dr. Weber, 17). Die während seines Aufenthaltes im Seemannskrankenhaus (22.—31. März 1904) beobachteten Krankheitserscheinungen waren folgende:

Unregelmäßiges Fieber, allgemeine Kräfteabnahme, deutliche Blutarmut (64 % Hb-Gehalt), ödematöse Anschwellungen an den Unterschenkeln und im Gesicht, fleckige Rötungen flüchtiger Art im Gesicht, an Rumpf und Beinen, Milz- und Lebervergrößerung, dauernde Pulsbeschleunigung, gesteigerte Erregbarkeit der Nerven des Hautgefäßsystems; im Blut relative Vermehrung der großen mononucleären Leukozyten und Auftreten von Trypanosomen, koinzidierend mit den Fieberanfällen. Am 25. und am 31. März wurde dem Kranken trypanosomenhaltiges Blut aus einer Armvene entnommen und damit 1 Affe, 15 weiße Ratten und 10 weiße Mäuse infiziert. Von diesen Tieren wiesen der Affe nach 28 Tagen, 6 Ratten nach 22—33 Tagen Trypanosomen im Blut auf, welche nun den Ausgangspunkt bildeten für die weiteren mit diesem Stamm angestellten Versuche. Der Stamm wurde, entpsrechend der Herkunft der Trypanosomen aus Kamerun, mit K bezeichnet.

Über den weiteren Verlauf der Krankheit — der Patient verließ das Seemannskrankenhaus am 31. März aus privaten Gründen — können wir heute noch folgendes mitteilen: Mitte April 1904 begann der Kranke auf unser Anraten hin eine Arsenkur. Die Fieberanfälle nahmen an Häufigkeit ab, die Anschwellungen an den Unterschenkeln gingen zurück, der Ernährungszustand besserte sich, Milz und Leber zeigten bei einer Untersuchung im Seemannskrankenhaus am 31. Mai 1904 keine Vergrößerung mehr. An-

schwellungen im Gesicht und Erytheme auf der Haut hat Patient angeblich nicht mehr an sich bemerkt. Im weiteren Verlauf der Kur erholte sich der Kranke so weit, daß er wieder die Tropen aufsuchen konnte und dort in vollem Maße arbeitsfähig war. Nach den letzten uns vor kurzem zugegangenen Nachrichten befindet er sich wohl. Mehrfache von sachverständiger Seite vorgenommene Untersuchungen des Blutes auf Trypanosomen ergaben stets negatives Resultat.

Der zweite von uns beobachtete Fall betraf einen deutschen Kaufmann, der im Seemannskrankenhaus am 10. August 1904 zuging.

Die Krankengeschichte ist folgende:

Der 30jährige Mann hatte $2^1/_2$ Jahre in Ostafrika, hauptsächlich in Entebbe am Victoria-Njanza gelebt.

Es stellten sich bei ihm vom März 1904 ab allmählich Nachlassen der Arbeitsfähigkeit und Fieber ein, er wurde schlaff, matt, nervös und konnte seinen Dienst nicht mehr versehen, jedoch fühlte er sich dabei nicht eigentlich krank. Er führte die Mattigkeit auf sehr anstrengende Reisen zurück, die er am Victoria-Njanza unternommen hatte, wobei er wochenlang durch Sümpfe und Urwald bei starkem Tropenregen hatte marschieren müssen. Anfang April 1904 begab er sich zur ärztlichen Behandlung nach Zanzibar, trat aber nach kurzer Erholnngszeit bald wieder seinen Dienst an. Jedoch mangelte ihm jegliche Energie. Seiner Umgebnng fiel es auf, daß er, der früher ein schneller und guter Arbeiter war, seine kaufmännischen schriftlichen Arbeiten nicht mehr erledigen konnte. Er ging mit großem Eifer an eine Sache heran, brachte aber selbst bei stundenlangem Sitzen nichts fertig, sondern träumte vor sich hin. Zuletzt nahm dieses „Vorsichhindösen" die Form von Schlafsucht an. Patient wurde nach Deutschland zurückgesandt. Auf dem Postdampfer machte sich die Schlafsucht in sehr anffälliger Weise seiner Umgebung bemerkbar, so daß der Kranke schon mit der Laiendiagnose „Schlafkrankheit" dem Seemannskrankenhaue in Hamburg überwiesen wurde.

Der Unterenchungsbefund bei der Anfnahme am 10. Augnst 1904 war folgender:

Patient macht einen heiteren, selbstzufriedenen Eindruck, er lacht über alles, erklärt sich für kerngesund, will aber im übrigen, wenn er damit seinen Verwandten einen Gefallen tue, im Krankenhaus bleiben; jedoch will er vorher noch einige Glas Bier trinken usw. An Stelle dieser Euphorie traten bald nach der Aufnahme deutliche Zeichen starker Abspannung und Müdigkeit auf. Die Intelligenz des Mannes zeigte, nach den gewandten und lebhaften Schilderungen seiner Briefe, die kaum 5 Monete zurückdatierten, zu urteilen, eine starke Herabsetzung. In der Sprache machte sich bei der Aufnahme eine gewisse Nachlässigkeit geltend. Er spricht zögernd und gibt gewöhnlich erst auf öfteres Befragen Antwort. Ferner machen sich entschieden Gedächtnisdefekte bemerkbar. Er antwortet auf Fragen nach Dingen, die er in seinen Briefen nicht lange vorher noch eingehend beschrieben hat, „das weiß ich nicht mehr". Auch zeigt er sich über die Zeit nicht recht orientiert. Die Handschrift ist kindlich, zittrig, eber ohne Auslassungen von Buchstaben.

Die körperliche Untersuchung, während der er gähnt und schläfrig wird, ergibt mäßig kräftigen Körperbau, deutlich reduzierten Ernährungszustand. Gesicht gerötet. Auf beiden Wangen befinden sich zeitweilig ungefähr fünfmarkstückgroße rote Flecken. Es bestehen Ödeme der unteren Augenlider und der Kinngegend, ferner teigige Anschwellung der Hals- und Unterkieferdrüsen und umschriebene flüchtige Hautrötungen von Handtellergröße auf der Brust; ähnliche Stellen in Talergröße befinden sich unter dem rechten Schlüsselbein und in der rechten Lendengegend. Die Muskulatur der Arme und Beine ist deutlich atrophisch. Brustkorb gut entwickelt, Körperbau kräftig. In der rechten Lendengegend befindet sich eine talergroße geschwürige Stelle, daneben eine erbsengroße mit eitrigem Belag und entzündeter Umgebung.

Lungen ohne Befund. Atmung beschleunigt 24—26.

Herz: Grenzen regelrecht. Spitzenstoß nicht fühlbar. Herztätigkeit stark beschleunigt. Herztöne rein.

Puls beschleunigt, mittelvoll, 120—130.

Leib: Die Bauchdecken sind hart und gespannt. Der Leib ist stark aufgebläht, nicht druckempfindlich. Die Milz ist 4 Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens deutlich palpabel, ihr unterer Rand ist glatt und weich.

Die Leberdämpfung reicht in der rechten Brustwarzenlinie von der vierten Rippe bis 1 Querfinger unter den Rippenbogen, ist bei der Atmung verschieblich und nicht druckempfindlich.

Nervensystem: Pupillen reagieren auf Lichteinfall und Konvergenz. Die oberen Augenlider weisen leichten Tremor auf. Im Gebiet des N. facialis keine Störungen. Die anfangs geschilderte Sprechweise dauert fort. Kein Silbenstolpern. Das Sprechen scheint ihm bisweilen schwer zu fallen. Auf die Austrittsstellen der Kopfnerven ausgeübter Druck ist nicht schmerzhaft. Keine Kopfschmerzen. Deutlicher Tremor der Hände.

Gehör, Geruch, Geschmack nicht gestört.

Die physische Kraft der Extremitätenmuskeln trotz bestehender Muskelatrophie kaum herabgesetzt.

Bauchdeckenreflexe angedeutet, Cremaster-Patellar- und Fußsohlenreflexe auslösbar. Der Gang ist schwankend, mit durchgedrückten Knien. Rombergsches Phänomen positiv. Patient liegt stets schlafend im Bett, wacht aber beim Ansprechen auf. Stimmung heiter.

Blutbefund: Hämoglobingehalt 68%. Im Blut Polychromasie und basophile Körnung. Die großen mononucleären Leukozyten sind relativ vermehrt.

Keine Parasiten.

Am 12. August besteht ausgesprochenes Ödem der Augenlider und Wangen. Patient liegt dauernd schlafend im Bett, muß zum Essen aufgerüttelt und gefüttert werden. Ekzem an der Nase. Leib trommelartig aufgetrieben. Milz unverändert. Stimmung heute stark gedrückt. Decubitusstelle heilt ab.

Lumbalpunktion: Es wurden 15 ccm einer erst etwas blutigen, später wasserklaren Flüssigkeit entleert. Nach Zentrifugieren finden sich im Bodensatz 5—13 Trypanosomen in jedem Präparat, außerdem in der Spinalflüssigkeit viele Lymphozyten und mononucleäre Leukozyten. Mit einem Teil des Bodensatzes der Spinalflüssigkeit wurden 1 Affe und 4 Ratten infiziert.

Am 13. August ist im Zustand des Kranken keine Änderung eingetreten. Er versucht zu lesen, jedoch schläft er sofort dabei ein. Im Blut Polychromasie,

vereinzelte Quartangameten, halb und ganz erwachsene Quartanparasiten und Teilungsformen. In einem Blutpräparat vom 12. August (im 10. Ausstrich) befindet sich 1 Trypanosoma.

Aus der Armvene mittels Lührscher Spritze entnommenes Blut wurde 4 Ratten und 4 Mäusen intraperitoneal injiziert.

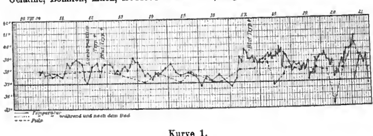
Im Bodensatz des zentrifugierten Blutes trotz zahlreicher Untersuchungen keine Trypanosomen.

Am 14. August zeitweilig Herzschwäche.

Puls klein 100—120. Im Blut Quartangameten und -Teilungsformen.

Am 16. August. Patient schläft dauernd. Er spricht im Schlaf vor sich hin. Respiration und Puls dauernd beschleunigt. Beim Versuch zum Schreiben macht ihm das Ansetzen Schwierigkeiten. Schrift unbeholfen, nach kurzer Zeit tritt Zittern der Hände ein und Unfähigkeit weiter zu schreiben.

Die am 12. August mit der Lumbalflüssigkeit angesetzten Kulturen (Agar, Gelatine, Bouillon, Milch, Löfflersches Serum) negativ.



Kurve 1.

Am 17. August morgens Klagen über Rückenschmerzen, Stechen im rechten Arm und hohes Fieber. Benommenheit, öfteres Aufstoßen. Im Verlauf des Tages Nackensteifigkeit, Trismus, Starre und Steifigkeit der Muskulatur der oberen Extremitäten. Milz stark vergrößert. Puls klein, beschleunigt, regelmäßig, bisweilen sehr schwach. Kampferinjektion.

Blutbefund: Metachromasie, Basophilie, relative Vermehrung der großen mononucleären Leukozyten.

Die Zusammensetzung der weißen Blutkörperchen ist folgende:

Polynucleäre	Leukozyten	40%,
Große mononucleäre	"	37%,
Lymphozyten		22%,
Eosinophile Leukozyten		1%.

Im 1. Blutausstrich 1 Trypanosoma.

Urin ohne Besonderheiten. Augenspiegelbefund negativ.

Nachmittags wieder Sensorium freier; das Schlucken macht ihm Beschwerden. Er kann nur teelöffelweise Flüssigkeiten zu sich nehmen. Nacken-, Gelenk- und Magenschmerzen. Zeitweilig krampfartige Zuckungen des ganzen Körpers. Nachts große Unruhe, Cyanose, große Herzschwäche, die mit Kampfer- und Ätherinjektionen bekämpft wird. Er läßt Stuhl und Urin unter sich.

Am 18. August hohes Fieber. Atmung sehr beschleunigt 40—50, Puls bis 128, klein.

Nackenstarre, Trismus. Spasmus der Arme. Reflexe noch auslösbar. Häufiges Verschlucken bei der Nahrungsaufnahme.

Am 19. August. Patient schwer benommen. Gesicht völlig abgeschwollen, schmal. Nackenstarre, Starre der Rücken- und Extremitätenmuskulatur, Trismus sehr ausgeprägt. Ernährung mit Schlundsonde. Herzdämpfung überschreitet nach rechts um 1 cm den linken Sternalrand. Spitzenstoß kaum fühlbar. Herztöne über der Spitze unrein. Puls klein, unregelmäßig, zeitweilig ganz aussetzend 120—130. Nach Nahrungsaufnahme heftiges Aufstoßen. Über dem rechten Lungenunterlappen Schallverkürzung und bronchitische Geräusche. Milz weich, deutlich unter dem Rippenbogen fühlbar.

Blutzählung ergibt: weiße Blutkörperchen 9000
rote „ 3360000.

Polychromasie. Starke Vermehrung der großen mononucleären Leukozyten. Keine Parasiten. Patient sehr benommen, läßt Stuhl und Urin unter sich. Er erkennt seine Angehörigen nicht.

Am 20. August zeitweilig bewußtlos. Stößt bisweilen unartikulierte Laute aus. Atmung sehr angestrengt, mit sämtlichen Hilfsmuskeln. Nackenstarre, Spasmus und klonische Krämpfe der Armmuskeln.

Leib bretthart, aufgetrieben.

Pupillen reagieren träge auf Lichteinfall. Sehnenreflexe nicht mehr auslösbar.

Puls weich, gegen früher verlangsamt, 84. Nachts Temperatur 40,4°. Klonische und tonische Krämpfe der Extremitätenmuskulatur. Singultus. Atmung röchelnd. Nach 1/2 stdl. Bad Temp. 37,5°. Atmung freier. Während des Bades traten auf der Haut des Rumpfes und der Arme stecknadelkopfgroße rote Flecken auf.

Am 21. August. Völlige Bewußtlosigkeit. Trismus, Opistotonus, Spasmus der Extremitätenmuskeln. Pupillen ohne Reaktion. Reflexe nicht mehr auslösbar.

Cheyne-Stokessches Atmen. Zunge borkig, trocken, leicht blutend. Im Hals viel Schleim. Temp. 12 Uhr mittags 39°. Danach Temperaturabfall und allmähliches Aussetzen von Puls und Atmung.

Die am 23. August mittags vorgenommene Sektion ergab folgenden Befund:

174 cm lange, 58 kg schwere Leiche eines grazil gebauten, jungen Mannes mit gut entwickelter Muskulatur, mittlerem Fettpolster. Totenstarre gelöst, Totenflecke in diffuser Ausdehnung am Rücken. In der Gegend der Lumbalwirbel ein kleines quadratisches Pflaster, welches eine sichtbare verschorfte Einstichöffnung bedeckt (Punktionswunde). Über dem rechten Trochanter ein zehnpfennigstückgroßer, münzenförmiger Decubitus. Die Vorderseite der Brust, des Halses und der Oberschenkel ist von zahlreichen punktförmigen, flohstichartigen Flecken übersät. Beide Füße in Spitzfußstellung. Musculi interossei deutlich atrophisch. Rippenknorpel leicht schneidbar. Zwerchfellstand l. unterer Rand der IV. Rippe, r. oberer Rand der IV. Rippe.

Bauchsitus normal. Dickdarm sehr stark gebläht, das wenig fetthaltige Netz bleigrau, desgleichen die unteren Partien des Dickdarms. Blase gefüllt, überragt die Symphyse.

Die Bauchhöhle zeigt keinen abnormen Inhalt.

Brusthöhle: In beiden Pleurahöhlen ca. 50 ccm leicht rötlich gefärbter, mit Fibrinflocken vermischter Flüssigkeit. Lungen gebläht, blaßgrau. Linke Lunge an der Spitze durch eine leicht lösliche Adhäsion mit der Pleura costalis verwachsen, vordere Ränder etwas abgestumpft. Hintere Lungenpartien blaurot. Pleura überall glatt und spiegelnd. Die Lymphdrüsen am Hilus sind bohnengroß, von weicher Beschaffenheit, Schnittfläche schiefriggrau. Bronchien leer. Auf Druck entleert sich reichlich schaumige Flüssigkeit.

Rechte Lunge: Oberfläche entspricht der der linken. Der rechte Unterlappen ist jedoch derber, als der linke. Aus den größeren Bronchien quillt hier bei Druck eine breiähnliche, grünliche Masse. Ausgeschnittene Teilchen des rechten Unterlappens gehen im Wasser unter.

Herz: Aus dem Herzbeutel werden ca. 220 ccm einer hellgelben, mit Fibrinflocken vermischten Flüssigkeit entleert. Herz erheblich größer als die Faust der Leiche. Perikard wenig fettreich. Die Oberfläche des Herzens zeigt zahlreiche, etwa stecknadelkopfgroße warzenförmige Erhabenheiten. Herzmuskelfleisch blaß, graurot; Coronargefäße weit, ohne Veränderungen. In beiden Vorhöfen neben etwas flüssigem Blut reichlich derbe Speckgerinnsel. Klappenapparat von schwacher Beschaffenheit, frei von Veränderungen. Brustaorta ohne besonderen Befund.

Halsorgane: Zunge nicht belegt. Schlundeingang blaßrot, Epiglottis ziemlich stark geschwollen. Linke Tonsille haselnußgroß, derb. Kehlkopfschleimhaut glatt. Trachea gerötet, mit abschälbaren, klebrigen Massen bedeckt.

Bauchhöhle: Peritoneum überall glatt, spiegelnd, fühlt sich seifig an.

Milz bedeutend vergrößert, 22,5 : 13,5 : 5 cm; Kapsel glatt, blaßrot. Parenchym mahagonibraun, schneidet sich weich. Zeichnung deutlich. Aus den Gefäßen entleert sich etwas Blut.

Beide Nieren normal groß. Grenze zwischen Mark und Rinde deutlich. Rinde nicht verbreitert, von graubrauner Farbe und trüber Beschaffenheit.

Nebennieren normal groß; Zentrum etwas erweicht.

Leber mäßig vergrößert, von blaßgrauer Farbe. Oberfläche glatt. Läppchenzeichnung deutlich. Gallenwege durchgängig.

Pankreas derb, ziemlich blaß.

Im Magen ca. 250 ccm Speisebrei.

Schleimhaut des Magen-Darmtraktus blaß, ohne Besonderheiten. Mastdarmschleimhaut graublau. Mesenterialdrüsen nicht sonderlich geschwollen, blaßgrau.

Die Blase enthält ca. 450 ccm klaren, am Grunde mit Harnsäuresedimenten durchsetzten Urin. Schleimhaut gerötet, zeigt zahlreiche punktförmige Blutungen.

Schädelhöhle: Weiche Schädelbedeckungen wenig blutreich. Schädel unsymmetrisch gebaut, normal dick. Diploë blaß. Dura etwas trübe, noch eben durchscheinend. Pia auf der Höhe der Windungen durchscheinend, blutreich, in den Furchen stark eitrig infiltriert, gelb. Gehirn-Basis in der Brückengegend und in Nähe der Mittellinie mehrere Millimeter dick eitrig belegt. Windungen abgeflacht. Beide Seitenventrikel sehr stark erweitert, enthalten ca. 100 ccm eitrig getrübter Flüssigkeit. In den Hinterhörnern grüngelblicher rahmiger Eiter. Gehirnsubstanz von mittlerer Konsistenz. Rinde grau. Capsula interna stellenweise diffus gerötet, auf dem Durchschnitt austretende Blutpunkte ziemlich zahlreich. Graue Substanz der großen Ganglien blaß, graugelb. Daselbst treten auch

die Gefäße stellenweise deutlich hervor. Kleinhirn weich; fleckige Rötung der weißen Substanz auch hier. Der Boden des IV. Ventrikels ist eitrig belegt.

Rückenmark: Die Dura mater spinalis zeigt stark injizierte Gefäße. In der Pia einige kleine, fischschuppenähnliche verkalkte Stellen. Das Rückenmark ist in einem die Arachnoidalmaschen von oben bis unten ausfüllenden Eitersack eingehüllt.

Betrachten wir zunächst die diagnostische Seite des Falles, so bot sich bei der Aufnahme des Kranken ein Symptomenkomplex dar, der zweifellos die Diagnose „Schlafkrankheit" rechtfertigte.

Über die Dauer der Inkubation konnten keine Ermittlungen gemacht werden. Patient befand sich von April 1902 ab in Uganda, einem bekannten Schlafkrankheitsgebiet. Die ersten Symptome traten im März 1904 auf. Innerhalb dieses Zeitraums lag also die Infektion.

Ob den eigentlichen Schlafkrankheitssymptomen eine Art Trypanosomenfieber vorausgegangen ist, ließ sich ebensowenig feststellen. Nach Briefen des Mannes zu urteilen, hat er sich schon ungefähr seit Oktober 1903 nicht recht wohl gefühlt, jedoch waren keine Aufzeichnungen über die Art der Beschwerden von ihm gemacht worden. Die im März 1904 auftretenden Krankheitszeichen sind aber wohl zweifellos schon als Symptome beginnender Schlafkrankheit aufzufassen, die dann bei dem Kranken einen außergewöhnlich schnellen Verlauf nahm. Die ersten Anzeichen waren: körperliche Schwäche, Nervosität, merkliche Abnahme der geistigen Fähigkeiten, Vorsichhinträumen, Energielosigkeit und zuletzt ausgesprochene Schlafsucht.

Bei der Aufnahme im Seemannskrankenhaus war zunächst eine ausgeprägte Euphorie bei dem Kranken vorherrschend und auffällig. Bald aber trat an deren Stelle eine unverkennbare Schlafsucht, die sich schon bei der ersten Untersuchung des Kranken in Abgespanntheit und Gähnen kenntlich machte und sofort, als der Patient sich selbst überlassen war, in wirklichen Schlaf überging. Dieses Symptom bestand während der ersten 7 Tage, solange das Krankheitsbild noch nicht von der dann einsetzenden akuten Cerebrospinal-Meningitis beeinflußt wurde, dauernd. Patient lag fast immer schlafend im Bett, konnte aber leicht aus diesem Zustand durch Anrufen und Geräusche geweckt werden.

Als weiteres Krankheitszeichen fiel bei der ersten Untersuchung die schon erwähnte Abnahme der Intelligenz des Kranken auf. Der früher geistig gut befähigte Mann, der in den nur wenige Monate zurückdatierenden Briefen lebhaft und gewandt seine Erlebnisse

geschildert hatte, machte bei seiner Aufnahme einen kindisch-läppischen Eindruck und wies einen derartigen Verfall seiner Geisteskräfte auf, wie er, so plötzlich eintretend, wohl nur bei progressiver Paralyse beobachtet wird. Es bestanden deutliche Gedächtnisdefekte, die Sprache war nachlässig und schwerfällig, die Antwort auf eine Frage kam nur zögernd.

Silbenstolpern wurde nicht beobachtet. Die Schrift war mühsam, zittrig, jedoch ohne Auslassen von Buchstaben. Das Ansetzen zum Schreiben machte ihm große Mühe.

Der sonstige Status des Nervensystems ergab: Zittern der Hände beim Hervorstrecken, schwankender Gang mit durchgedrückten Knien, Auslösbarkeit der Reflexe, Intaktheit der Sensibilität, soweit sie bei dem Mangel an Intelligenz zu prüfen war. Das Rombergsche Phänomen war deutlich vorhanden.

Von den übrigen Krankheitssymptomen möchten wir noch besonders hervorheben:

Ödeme im Gesicht, unter den Augen und um das Kinn herum, flüchtige umschriebene Hautrötungen im Gesicht und auf dem Rumpf (beide Symptome sind bisher fast nur bei Fällen von Trypanosomenfieber beschrieben).

Endlich die auch von andern Beobachtern berichteten Krankheitszeichen:

Teigige Schwellung der Lymphdrüsen des Nackens und der Unterkiefergegend, Schwellung der Milz und Leber, stark herabgesetzter Ernährungszustand und Neigung zu Hautaffektionen, Beschleunigung der Herztätigkeit und der Atmung, Vorhandensein eines unregelmäßigen Fiebers (allerdings war gleichzeitig auch Malaria vorhanden), Abnahme des Hämoglobingehalts und Vermehrung der großen mononucleären Leukozyten im Blute.

Ausschlaggebend war ferner für die Diagnose das Ergebnis der Spinalpunktion: die Anwesenheit von Trypanosomen im Bodensatz der zentrifugierten Spinalflüssigkeit.

Leider wurde der weitere Verlauf der Krankheit vom 8. Tage ab durch eine akute eitrige Meningitis gestört, welcher der Kranke 5 Tage später erlag. Während dieser Zeit verschwanden die Ödeme im Gesicht, die Erytheme auf der Haut, die Drüsenschwellungen gingen zurück, und die Zeichen der Meningitis beherrschten das Krankheitsbild.

Die Sektion bestätigte den klinischen Befund des Endstadiums der Krankheit. Es fand sich neben der Milz- und Lebervergrößerung,



pneumonischer Infiltration des rechten Lungen-Unterlappens eine purulente Cerebrospinalmeningitis. Die größten Eiteransammlungen befanden sich in den beiden Seitenventrikeln. Die mikroskopische Untersuchung des Eiters ergab scheinbar zweierlei Kokkenarten, in der Kultur wuchs nur Staphylococcus aureus.

Der Ursprung der terminalen Meningitis konnte nicht ermittelt werden. Die Annahme, daß die Spinalpunktion für die Infektion verantwortlich zu machen sei, ist nicht wahrscheinlich. Es spricht dagegen einmal, daß die Lumbalpunktion, welche mit allen Kautelen der Asepsis vorgenommen wurde, ohne Zwischenfall verlief, ferner daß der Stichkanal völlig reaktionslos heilte, und endlich daß die Haupteiteransammlungen sich in den Seitenventrikeln befanden. Eher wäre unseres Erachtens eine Verschleppung von Eitererregern von den Decubitusstellen auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen in Betracht zu ziehen. Übereinstimmend mit unserm Fall sind übrigens auch von andern Beobachtern verhältnismäßig häufig Sekundärinfektionen im Endstadium der Schlafkrankheit berichtet worden, darunter etwa in $^1/_6$ der beschriebenen Fälle akute eitrige Meningitis. So hat Low unter 11 Fällen 2mal, Castellani unter 19 Fällen 3mal diese Komplikation gesehen.

Diese eigentümliche Beteiligung des Zentralnervensystems als Sitz der Mischinfektionen im Endstadium der Schlafkrankheit spricht für die von Dutton, Todd und Christy vertretene Ansicht, daß das Vorhandensein der Trypanosomen im Lumbalkanal eine Art Prädisposition für Sekundärinfektionen schaffe.

Die am 12. 8. 04 mit einer Kochsalzaufschwemmung des trypanosomenhaltigen Bodensatzes der Lumbalflüssigkeit geimpften Tiere, 1 Affe und 4 Ratten, zeigten nach ungefähr 4 Wochen positiven Parasitenbefund im Blut, während von den mit dem Blute des Kranken infizierten 4 Mäusen nur 1 Tier Parasiten aufwies.

Der von diesen Tieren weiter gezüchtete Trypanosomenstamm führt im folgenden die Bezeichnung U (Uganda).

Tiermaterial und Untersuchungsmethoden.

Zur Fortzüchtung unserer beiden Trypanosomenstämme und zum Studium ihres Verhaltens im Tierkörper wurden die üblichen Laboratoriumstiere verwendet: Mäuse, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, ferner Affen (Makaken und Cercopitheken) und

Katzen. Von Vögeln wurde eine Gans — jedoch mit negativem Ergebnis — infiziert. Im ganzen sind zu den Versuchen, einschließlich aller Kontrolltiere, 569 Tiere benutzt, 198 Mäuse, 282 Ratten, 39 Kaninchen, 27 Meerschweine, 17 Affen, 5 Katzen und 1 Gans. Von Anfang an waren wir darauf bedacht, die mit Stamm K infizierten Tiere streng von den mit Stamm U infizierten zu trennen durch Unterbringung in getrennten Ställen.

Die Infektion der Tiere erfolgte teils intraperitoneal, teils subkutan. Der erstere Infektionsmodus wurde für Mäuse, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen bevorzugt, der letztere, um Ausfall durch Operationsverletzungen zu vermeiden, für das wertvollere Material der Katzen und Affen. Versuche mit intravenösen Injektionen machten wir nur zweimal bei Kaninchen.

Das trypanosomenhaltige Blut, welches wir entweder durch Decapitation oder durch Eröffnung einer größeren Vene gut infizierter Tiere erhielten, wurde zur Infektion neuer Tiere etwa zu gleichen Teilen mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung gemischt und mit der zuvor gründlich gereinigten Kochschen Spritze injiziert.

Zur Feststellung des Parasitenbefundes erfolgte die Blutentnahme bei Mäusen nnd Ratten im allgemeinen aus der Schwanzspitze, bei den übrigen Tieren durch Anstechen eines kleinen Ohrgefäßes. Bei der Mehrzahl der Tiere wurden bis zum Erscheinen der Parasiten im Blut, also bis zum Ablauf des Inkubationsstadiums, **täglich** Bluntuntersuchungen vorgenommen. Das gefärbte Blutausstrichpräparat zeigte dabei entschiedene Vorzüge vor der Untersuchung des Blutes im frischen Deckglaspräparat; denn es wurden wiederholt im gefärbten Präparat noch Trypanosomen nachgewiesen, wo die Untersuchung mehrerer frischer Präparate ein negatives Resultat ergeben hatte. Die Kontrolle durch gefärbte Präparate war also eine wesentlich genauere, und gleichzeitig gestattete uns der gefärbte Blutausstrich, morphologische Einzelheiten zu verfolgen und das hämatologische Gesamtbild des Blutes zu beurteilen. Es stellte sich als zweckmäßig heraus, besonders die Randpartien des Ausstriches mittels des beweglichen Objekttisches genau durchzumustern, da sich hier, Strömungsgesetzen folgend, sowohl die Parasiten als Leukozyten ansammeln. Als letzten Vorzug des gut gefärbten Präparates möchten wir endlich erwähnen, daß es sich jahrelang aufbewahren läßt und so jederzeit die Wiederholung der Durchsicht ermöglicht. Die Genauigkeit dieser Kontrolle des Blutes machte für uns die von den englischen Autoren empfohlene

Zentrifugiermethode meist überflüssig. Wir haben uns ihrer daher nur zum Nachweis von Parasiten in den Exsudaten seröser Höhlen und im Liquor cerebrospinalis bedient.

Zur Fixierung der Ausstrichpräparate wurde Alcohol absolutus verwandt, zur Färbung stets Giemsalösung. Zum Zweck feinerer morphologischer Untersuchungen, z. B. Darstellung des Periplasts und des Kernapparates, leisteten gute Dienste die Fixierung in heißem Öl nach Rzentowsky (36) und folgende Modifikation der Giemsafärbung: halbe Tropfenzahl, d. h. auf je 2 ccm destilliertes Wasser einen Tropfen Giemsafarbstoff; zu 30—50 ccm destillierten Wassers wurden zuvor ein bis zwei Tropfen Sol. Kal. carbon. $^1/_{1000}$ zugesetzt.

Zum Studium der Morphologie und Biologie unserer Trypanosomen wurde neben dem gefärbten Präparat häufig die Beobachtung der Parasiten im frischen Deckglaspräparat und im hängenden Tropfen herangezogen. Bei der letzteren Methode empfahl sich Verdünnung des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung und eventuell zur genaueren Differenzierung der Kernteile und Granula die Vitalfärbung mit Neutralrot.

Die anfänglich von uns geübte Methode, Organausstriche zu machen zur Feststellung der Verteilung der Parasiten in deu inneren Organen, wurde später dahin abgeändert, daß wir die Organe quer durchschnitten und die Schnittfläche zart mehrmals nebeneinander auf die Objektträger auftupften. Gehirn und Rückenmark wurden mit der von Koch zum Nachweis von Malariaparasiten angegebenen Quetschmethode untersucht. Zur Färbung dieser Organtupf- und Quetschpräparate haben wir nach vorausgegangener Härtung in Alkohol oder in Alkoholäther ää die oben angeführte Modifikation der Giemsafärbung mit Vorteil angewandt.

Zur histologischen Untersuchung wurden die Organstücke in die üblichen Konservierungsflüssigkeiten eingelegt. Zur Schnittfärbung benutzten wir wiederholt die von Sternberg (39) angegebene Methode der Giemsafärbung mit gutem Erfolg. Jedoch haben wir, um den Umfang dieser Arbeit nicht zu sehr auszudehnen, uns genauer histologischer Untersuchungen absichtlich völlig enthalten. Das umfangreiche gesammelte Material bleibt in dieser Beziehung gesonderter Bearbeitung vorbehalten.

Morphologie und Biologie unserer beiden Trypanosomenstämme.

Unsere morphologischen Untersuchungen erstreckten sich zunächst auf die Vergleichnng zwischen den bei dem Trypanosomenfieberfall (Stamm K) und den bei dem Schlafkranken gefundenen Trypanosomen (Stamm U). In zweiter Linie wurden die im Menschenblut gefundenen Typen mit den im Mäuse-, Ratten-, Katzen-, Kaninchen- und Affenblut fortgezüchteten Trypanosomen desselben Stammes verglichen, und endlich untersuchten wir, ob im Blut derselben Tierart sich irgendwelche Unterschiede zwischen den beiden Trypanosomenstämmen herausstellten.

Bevor wir jedoch auf die Resnltate dieser Untersuchungen kommen, seien hier kurz die von Castellani hervorgehobenen, angeblichen morphologischen Unterscheidungsmerkmale zwischen Trypanosoma gambiense und Trypanosoma Castellani angeführt. Castellani sagt in seinen „Researches on the Etiology of Sleeping-Sickness“ (10): „As regards general shape and size the Trypanosoma gambiense and the one I have found in sleeping sickness do not differ much, but according to my experience differences may exist in the position of the micronucleus, the vacuole and the flagellum“. Nach ihm liegt der Mikronncleus, unser Blepharoblast, beim Trypanosoma Castellani näher dem Hinterende als beim Trypanosoma gambiense, die endständige Vakuole ist angeblich beim Trypanosoma Castellani größer als beim Trypanosoma gambiense, und das freie Geißelende bei Trypanosoma Castellani übertrifft dasjenige des Trypanosoma gambiense an Länge. Plimmer fügt diesen Unterscheidungsmerkmalen noch hinzu, daß das Trypanosoma gambiense im ganzen meist länger, größer und leichter färbbar sei, als das stumpf endigende, schlecht färbbare Schlafkrankheitstrypanosoma.

Was zunächst die schlechtere Färbbarkeit der Schlafkrankheitstrypanosomen anbetrifft, so dürfte diese eher von dem Medium herrühren, in welchem sie Plimmer fand: nämlich im Gehirn und Rückenmark. Die Färbbarkeit ist in der Tat bei Trypanosomen in serösen Exsudaten oder in der Lumbalflüssigkeit relativ nicht so gut wie bei Trypanosomen im Blutausstrich; ja schon in stark anämischem Blut wird die Darstellung morphologischer Details schwierig.

Auf derselben Ursache beruhen nach Ansicht von Thomas nnd Breinl (40) auch die von Castellani und Plimmer zur

Differenzierung der beiden Trypanosomenarten herangezogenen Vakuolen. Nach unseren Erfahrungen läßt sich das Vorhandensein einer Vakuole in der Nähe des Blepharoblasten nicht ohne weiteres leugnen, da Vakuolen zuweilen auch an lebenden Parasiten zu beobachten sind (s. auch v. Prowazek, 34). Indessen wiesen sowohl Lage als Größe der Vakuolen solche Verschiedenheiten innerhalb der Trypanosomen desselben Stammes auf, daß wir nicht wagen möchten, auf diesem Bestandteil des Trypanosomenkörpers eine Vergleichung zu basieren.

Zur Nachprüfung der übrigen von Castellani und Plimmer angeführten Unterscheidungsmerkmale wurden Messungen vorgenommen. Die von Plimmer angegebene größere Länge und Breite des Trypanosoma gambiense gegenüber dem Trypanosoma Castellani konnten wir bei vergleichenden Messungen unserer im Menschenblut gefundenen Formen nicht bestätigen. In der folgenden Tabelle haben wir die Grenzwerte der Längen- und Breitenmaße unserer beiden Stämme zusammengestellt mit den in der Literatur berichteten Maßen:

Menschl. Trypanosomen im Menschenblut, nach der Beschreibung von:	Längenmaße	Breitenmaße
Dutton	18—25 μ	2—2,5 μ
Laveran-Mesnil	17—28 μ	1,4—2 μ
Castellani	16—24 μ	2—2,5 μ
Unser Stamm K	16—28 μ	1,8—2,5 μ
„ „ U	20—28 μ	1,8—2,3 μ

Vergleichende Messungen des Abstandes des Blepharoblasten vom Hinterende und Messungen der freien Geißel ergaben innerhalb jedes Stammes solche Unterschiede, daß uns diese beiden Punkte als Kriterien einer Vergleichung zwischen den beiden Stämmen von vornherein hinfällig erschienen. Wir fanden unter den Trypanosomen jedes unserer Stämme solche mit stumpfem Hinterende und kurzem Abstand des Blepharoblasten vom Hinterende und solche mit spitz zulaufendem Hinterende und größerem Blepheroblastabstand. Und ebenso fanden wir innerhalb desselben Stammes, im selben Blutpräparat, bald Parasiten mit langer Geißel, bald kurzgeißelige Formen. Wir kommen auf die Zwiefältigkeit dieser Formzustände noch weiter unten zurück. Wir können somit die Vergleichspunkte, auf welchen Castellani und Plimmer die morphologische Differenzierung des Trypano-

soma gambiense und Castellani basierten, als berechtigte Kriterien nicht anerkennen.

Unsere eigenen, unabhängig von diesen Vergleichspunkten vorgenommenen Vergleiche bezogen sich auf Größe, Gestalt und Färbung des Zellkörpers, Gestalt und Abstand des Blepharoblasten vom Kern und endlich auf die Häufigkeit und Zahl der Granula. Zahlreiche Messungen ergaben für die Trypanosomen der beiden Stämme im Menschen und in den verschiedenen Versuchstieren folgende Werte:

Tabelle II.

	Längenmaße		Breitenmaße	
	Stamm K	Stamm U	Stamm K	Stamm U
Mensch	16—28 μ	20—28 μ	1,8—2,5 μ	1,8—2,3 μ
Affen	14—30 μ	14—28 μ	1,8—3 μ	1,8—2,8 μ
Ratten	16—28 μ	14—28 μ	1,6—3 μ	1,8—3 μ
Mäuse	16—27 μ	16—26 μ	1,8—3 μ	1,5—3 μ
Katzen	14—22 μ	16—24 μ	2—2,8 μ	2—2,5 μ
Kaninchen	15—28 μ	14—24 μ	1,8—2,8 μ	2—2,8 μ

Haben unsere Messungen demnach weder zwischen den beiden Trypanosomenstämmen noch zwischen den Trypanosomen bei den verschiedenen Tierarten irgend wesentliche Unterschiede ergeben, vielmehr ungefähr überall die gleiche Breite der Schwankungen dargetan, so zeigten auch unsere gesamten übrigen morphologischen Beobachtungen weder bezüglich der Gestalt, Form und Färbung des Zellkörpers noch hinsichtlich des Blepharoblasten und der Granula irgendwelche Unterschiede zwischen Stamm K und Stamm U. Wir haben in jedem unserer Stämme große und kleine Trypanosomen gesehen, plumpe und schlanke Formen, helle und dunkle Färbung des Protoplasmas, ovale und runde Blepharoblasten, Parasiten mit und ohne Granula und **möchten in der Konstanz dieser Variationen eher ein Argument für die Identität der beiden Trypanosomenstämme, mit denen wir arbeiteten, erblicken, wenigstens soweit morphologische Kriterien ein vorläufiges Urteil gestatten.**

Wenn wir im folgenden noch auf einige morphologische und biologische Einzelheiten des Trypanosoma gambiense, so wie sie in unsern beiden Stämmen zur Beobachtung kamen, etwas näher eingehen, so sind wir uns von vornherein bewußt, wesentlich Neues nicht bieten zu können.

Der Weg, den die weitere Forschung in diesen Fragen zu gehen hat, ist durch die grundlegende Arbeit Schaudinns (37a): „Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete" vorgezeichnet. Die ersten Arbeiten auf diesem Wege, den Entwicklungskreis des Trypanosoma lewisi und die Vorarbeiten zu dem Entwicklungskreis des Trypanosoma brucei, verdanken wir seinem Schüler v. Prowazek (34). Vielleicht dürfen wir die endgültige Schließung des Entwicklungskreises des Trypanosoma brucei und des Trypanosoma gambiense von der von R. Koch im Frühjahr 1906 unternommenen Schlafkrankheitsexpedition erhoffen.

Die Morphologie des Trypanosoma gambiense im Säugetier hat bereits zahlreiche gute Beschreibungen gefunden. Wir möchten uns bezüglich unserer Stämme am ehesten der Beschreibung anschließen, welche v. Prowazek in seinen „Studien über Säugetiertrypanosomen" gegeben hat. Auf eine Abbildung der Normaltypen unserer Stämme haben wir verzichtet, da eine ganze Anzahl in der Arbeit von Nocht und Mayer (32) wiedergegeben sind. (Siehe dort Tafel I, Fig. 25—35.)

In frischen Präparaten stellten sich unsere Trypanosomen als sehr lebhaft bewegliche, spindelförmige Gebilde dar, an denen man einen deutlich lichtbrechenden Blepharoblasten und Kern nebst Geißel gut erkennen konnte. Die Richtung der Bewegung geschah, besonders in wenig dichten Medien, meist mit dem Geißelende voran. Licht und Wärme schienen die Beweglichkeit in positivem Sinne zu beeinflussen. Durch Vitalfärbung mit Neutralrot gelang es, die Kerne und besonders die Granula deutlich zur Darstellung zu bringen. Die Lebensdauer der Parasiten im hängenden Tropfen betrug 6—8 Stunden. Nach dieser Zeit läßt die Beweglichkeit nach. Schließlich hört jede Bewegung auf, doch blieben die abgestorbenen Zellkörper noch mehrere Stunden unverändert[1]). In Blut, welches mit 1% Sol. natr. citric. versetzt und im Eisschrank gehalten wurde, haben wir zuweilen nach 6 Tagen noch lebende, bewegliche, gut erhaltene Formen gesehen, die Mehrzahl allerdings wies Involutionsformen auf.

Das augenfälligste bei der Untersuchung unserer Trypanosomen im gefärbten Präparat war die Zwiefältigkeit der Formenzustände, welche auch v. Prowazek beobachtete und die er, nach

---

[1]) Bei Kulturversuchen (Blut-, Agar- oder steril entnommene Lumbalflüssigkeit bei 37°) wurde Beweglichkeit bis znm 10. Tage beobachtet.

Analogie des Trypanosoma brucei, als männliche und weibliche Form auszusprechen geneigt scheint. Die langen schlanken Formen traten im Blut und in der Spinalflüssigkeit unserer Kranken fast ausschließlich auf, während sie in den Versuchstieren der ersten Passagen gegenüber den kurzen breiten Formen zurücktraten. In den höheren Passagen, besonders wenn das Virus eine Reihe homogener Passagen (siehe Vorbemerkungen zu den Tierversuchen) durchlaufen hatte, waren wieder die schlanken Formen vorherrschend.

Der Zellkörper dieser schlanken Formen zeigt mehr oder weniger ausgesprochene Windungen, die das Trypanosoma gambiense leicht von der mehr starren, nur wenig gewundenen Form des Trypanosoma lewisi zu unterscheiden ermöglichen. Das Entoplasma erscheint bei der Giemsafärbung bald heller, bald dunkler gefärbt, auch sieht man nicht selten, daß die Färbung nicht in allen Teilen des Plasmas gleichmäßig ist. Das Hinterende läuft bei diesen schlanken Formen meist spitz zu. Die Breite überschreitet nicht 2 μ. Der vegetative Kern ist bei diesen Formen groß, länglich-oval, etwa 2—3 μ im größten Durchmesser und liegt ziemlich in der Mitte des Zellleibes. Bei der Giemsafärbung erscheint er leuchtend rot, zuweilen ist das Chromatin gelockert und anscheinend über eine achromatische Stützsubstanz fein verteilt. Der Blepharoblast liegt in einem Abstand von 0,5—1,5 μ vom Hinterende entfernt und zeigt rundliche oder ovale Gestalt. Sein Farbenton ist etwas dunkler als der des Hauptkernes. Die Geißel ist häufig durch eine Lücke vom Blepharoblasten getrennt, deren Erklärung wir ebenfalls Schaudinn (37a) verdanken: „Entsprechend ihrer Genese sind Kern, Blepharoplast und Anfangsteil des Geißelapparates durch achromatische feine Fäden (die Reste der Zentralspindeln) verbunden.“ Genetisch dem Kernapparat verwandt ist auch noch die das Ectoplasma nach außen abschließende Periplasthülle, deren Duplikatur die undulierende Membran bildet. In gut gefärbten Präparaten, zumal wenn es gelingt, durch Pressen das Protoplasma aus dem Periplast herauszuquetschen (siehe Tafel I, Fig. 4), zeigt letzteres daher einen Rosafarbenton.

Eine große Zahl der Parasiten — sowohl der langen, schlanken als der kurzen, breiten Formen — enthielt im Protoplasma Granula von wechselnder Zahl und Anordnung, von violettem bis blauschwarzem Farbenton. Bezüglich der Deutung dieser Granula möchten wir uns v. Prowazek anschließen, der sie als Chromidien anspricht.

Die kurzen, breiten Formen haben eine Länge von 14—22 μ,

im Mittel etwa 18 μ und eine Breite von 2,2—3 μ. Das Protoplasma der wenig gewundenen, plumpen Parasiten zeigt ebenfalls wechselnde Färbbarbeit. Das Hinterende ist abgestumpft, konisch oder abgerundet. Der Blepharoblast liegt dem Hinterende meist sehr nahe. Der Durchmesser des großen Kerns beträgt 2,2—3,2 μ. Die Geißel ist bei diesen Formen nur wenig gewunden, das freie Geißelende mißt etwa 1—3 μ. Eigentümlich war eine wiederholt bei Tieren höherer Passagen gemachte Beobachtung, daß sich die Granula zuweilen zu Klumpen zusammenballten, welche die Größe des Zellkernes erreichten. (Siehe Tafel 1, Fig. 5.)

Die Zahl der kurzen Formen schien uns, ähnlich wie es Martini (26) für das Trypanosoma brucei beschrieben hat, mit zunehmender Virulenz zuzunehmen. Ein Überwiegen der kurzen Formen im Blute eines Versuchstieres bedingte für das davon infizierte Tier nicht wieder den gleichen Befund, vielmehr traten im Anfang beim neu infizierten Tier dann fast nur längliche, schlanke Formen auf.

Neben diesen beiden Formzuständen beobachteten wir bei vielen Tieren vereinzelt eine besondere Form, welche den breiten Formen zwar ähnelt, aber sie an Größe übertrifft und vor allem auffällt durch den himmelblauen Farbenton des Protoplasmas (bei Giemsafärbung) und die Auflockerung des Kernes. (Siehe Tafel I, Fig. 1 u. 2.) Diese Formen wurden von verschiedenen Autoren (so Ziemann) als wahrscheinliche Geschlechtsformen gedeutet; wir möchten uns zur Zeit einer Deutung enthalten. Wir fanden sie am häufigsten am Ende einer Periode lebhafter Vermehrung.

Als Modus der Fortpflanzung wurde ausschließlich Längsteilung beobachtet. Bei besonderer Lebhaftigkeit der Teilungsvorgänge wurde wiederholt neben der üblichen Zweiteilung der Parasiten Drei- und Vierteilung gesehen. Der Teilungsprozeß beginnt anscheinend fast stets an dem Blepharoblasten, dem die Teilung der Geißel folgt; zuletzt teilt sich der Kern.

Endlich möchten wir hier noch kurz auf die Veränderungen eingehen, welche die Trypanosomen im Blute des Wirtstieres nach dessen Tod erleiden. Unsere zahlreichen Versuche haben als Regel ergeben, daß etwa 1—2 Stunden nach Eintritt des Todes der Zellkörper nnserer Trypanosomen aufgelöst wird und sich höchstens noch Kernreste, Blepharoblast, Kern und Geißel nachweisen lassen.

Hieraus ergab sich für uns die Notwendigkeit, alle verendeten Tiere sofort zu sezieren und, da sich eine stete Kontrolle der Tiere,

z. B. nachts[1]), nicht durchführen läßt, sichtlich kranke oder moribunde Tiere vor ihrem natürlichen Ende zu töten, wenn wir uns über die Verteilung der Parasiten in den Organen unterrichten wollten. Wir stellen uns mit dieser Forderung in bewußten Gegensatz zu Marchand und Sauerbeck, deren Versuche angeblich ergeben haben, daß sofortiges Sezieren nach dem natürlichen Tod oder Tötung in extremis keinen wesentlichen Vorteil habe für die Beurteilung der Verteilung der Parasiten in den Organen.

Tierversuche.

Vorbemerkungen: Die Weiterzüchtung des Virus geschah anfangs wahllos, um das Verhalten der verschiedenen Tierarten nach der Infektion kennen zu lernen, später jedoch wurden die Parasiten beider Stämme möglichst innerhalb derselben Tierklassen weitergeimpft. Wir erhielten so 2 Reihen von Passagen. Die eine Reihe enthielt die Zahl der Passagen, welche das Virus überhaupt vom Menschenblut an durchlaufen hatte, die andre Reihe zählte nur die innerhalb derselben Tierklasse durchlaufenen Passagen. Wir bezeichnen im folgenden erstere als heterogene Passagen (angedeutet durch arabische Ziffer), letztere als homogene Passagen (römische Ziffer).

Bei Berechnung der Zahl der infizierten Tiere wurden Kontrolltiere, d. h. Tiere, welche mit dem Blut lange Zeit negativer Tiere oder mit Blut oder Gewebsteilen länger als 1 Stunde toter Tiere infiziert waren, nicht mitgerechnet.

Zur Berechnung der Inkubationsdauer sind nur Tiere berücksichtigt worden, deren Blut bis zum Erscheinen der Trypanosomen täglich oder mindestens jeden 2. Tag auf Parasiten untersucht war.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer wurde nur aus der Zahl solcher Tiere berechnet, welche weder vorzeitig getötet noch einer Sekundärinfektion erlegen waren.

Die Nummern der infizierten Tiere wurden innerhalb eines jeden der beiden Stämme fortlaufend geführt, nur die Affen wurden mit römischen Zahlen bezeichnet.

In der Tierversuchsliste sind sämtliche Affen, Meerschweine und die Mehrzahl der Kaninchen aufgeführt. Von Mäusen und Ratten sind einige Tiere mit typischem Infektionsverlauf ausgewählt worden, im übrigen meist solche Tiere, wo der Krankheitsverlauf oder der Sektionsbefund Besonderheiten bot.

Mäuse. Weiße Mäuse erwiesen sich zur Fortzüchtung beider Stämme sehr geeignet. Vor Ratten haben sie den Vorzug, Sekundärinfektionen nicht so leicht zum Opfer zu fallen. Die Infektion erzeugt in den Mäusen eine Krankheit von ausgesprochen chronischem Charakter mit tödlichem Ausgang. Als Infektionsmodus wurde der Sicherheit des Erfolges halber die intraperitoneale Injektion des Virus bevorzugt.

---

[1]) Die sofortige Vornahme der Sektion nach dem Tode muß unseres Erachtens auch für alle künftig zu beobachtende Trypanosomenerkrankungen des Menschen gefordert werden, wenn wir in die Pathogenese der Trypanosomiasis eindringen wollen.

Stamm K. Die Gesamtzahl der mit K-Trypanosomen infizierten Mäuse betrug 115. Von diesen zeigten positives Infektionsresultat[1]) 81 = 70,4%. Von 85 intraperitoneal infizierten Tieren waren 67 = 78,8% positiv, von 30 subkutan infizierten nur 14 = 46,6%.

Die in erster Passage mit Venenblut von Fall K infizierten 10 Mäuse blieben sämtlich negativ.

Anscheinend geheilte bezw. scheinbar immun gewordene Tiere fielen stets einer 2. Infektion zum Opfer.

Die Inkubationsdauer betrug durchschnittlich 4,9 Tage. Sie schien davon abzuhängen, von welcher Tierart das parasitenhaltige Blut entnommen war. Während bei der Übertragung des Virus vom Kaninchen zur Maus die Inkubation durchschnittlich 8 Tage dauerte, von der Ratte zur Maus durchschnittlich 6,6 Tage, sahen wir bei Übertragung von Affen zur Maus und von Maus zu Maus (also schon in II. homogener Passage) eine Inkubationsdauer von höchstens 1—2 Tagen. Die Wahl des Infektionsmodus war bei den Mäusen ohne Einfluß auf die Länge der Inkubationsperiode.

Nach der Inkubation war ein Verschwinden der Parasiten aus dem peripheren Blut am 3., 4. oder 5. Tage fast die Regel. Im weitern Verlauf war der Blutbefund wechselnd, bald positiv, bald negativ oder — die Erfahrungen von Brumpt und Wurtz galten auch für die Mehrzahl unserer Versuche — die Parasiten traten nach einer längeren Pause plötzlich in großer Zahl auf und hielten sich dann, stetig zunehmend an Zahl, bis zum Ende des Tieres.

Deutliche Krankheitserscheinungen kamen meist erst gegen das Ende hin zur Beobachtung. Bei solchen Tieren, deren Blut von Trypanosomen wimmelte, bemerkten wir wiederholt: gesträubtes Haar, ein durch die enorme Schwellung der Milz stark aufgetriebenes Abdomen und Dyspnoe[2]). 2mal wurde Lähmung der hintern Extremitäten, 2mal Cornealtrübung beobachet. Im Beginn der Erkrankung fielen leidende Tiere zuweilen dadurch auf, daß beim Herausheben aus dem Käfig jede Reaktion fehlte. Ausgesprochene Anämie, wie sie Nißle (31) wiederholt, synchron mit dem Verschwinden der Parasiten aus dem Blute, beobachtet haben will, haben wir bei unsern Mäusen nicht feststellen können.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 90,25 Tage. Bei den Versuchen, durch homogene Passagen eine Virulenzsteigerung zu erzielen, wurde jedoch eine wesentliche Verkürzung der Krankheitsdauer in den höhern Passagen beobachtet.

Durchschnittliche Krankheitsdauer in der	2.	homogenen	Passage	98,7 Tage
" " " "	3.	"	"	93,2 "
" " " "	4.	"	"	55 "
" " " "	5.—8.	"	"	30 "
" " " "	9.	"	"	16,5 "

Besondere Erscheinungen der Agone, Krämpfe oder anderweitige Symptome,

[1]) Als positiv wurde das Infektionsresultat gerechnet, wenn einmal Trypanosomen im peripheren Blut gefunden wurden, bei allen Tieren, mit Ausnahme der Meerschweine, welche „Abortivinfektion“ zeigten.

[2]) Temperaturmessungen bei Mäusen wurden aus technischen Gründen unterlassen.

die auf eine Affektion des Nervensystems schließen ließen, außer den oben erwähnten Lähmungen wurden nicht gesehen.

Die Sektionsbefunde (s. Versuchsliste) entsprachen den in den Berichten der englischen und französischen Autoren niedergelegten Beobachtungen. Neben der ausnahmslosen hochgradigen Vergrößerung der Milz fiel vor allem die starke Vergrößerung der Lymphdrüsen, besonders der Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen auf, meist auch Erweiterung der zu- und abführenden Lymphgefäße. Das Knochenmark war meist blaßrosa, sehr weich. An der Leber wurde häufig fettige Degeneration gesehen. Von Komplikationen sahen wir am häufigsten Herzhypertrophie, Nephritis, Stauungsleber. Einmal fanden wir eine gelbe atrophische Leber. Die Lungen zeigten zuweilen kleine Blutungen. Thymus und Thyreoidea kamen uns im Vergleich zu Normaltieren häufig vergrößert vor.

Der Gehalt der einzelnen Organe an Trypanosomen war sehr verschieden. Während Lunge und Leber, selbst bei spärlichem Parasitenbefund im Blut, von Trypanosomen wimmelten, enthielten Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark nur einzelne Individuen, meist nur Involutionsformen oder Kernreste. Der Parasitenbefund in der Niere war wechselnd. In den Gehirnkapillaren fanden sich Trypanosomen bezw. ihre Kernreste zahlreich.

Stamm U. Gesamtzahl der mit U-Trypanosomen infizierten Mäuse 32. Davon zeigten positives Infektionsergebnis $16 = 50\,\%$.

In 1. Passage wurden mit Venenblut von Fall U infiziert 4 Mäuse, von denen eine 2 Monate später Trypanosomen im Blut zeigte. 2 bei der Sektion des Falles U mit Herzblut infizierte Mäuse blieben negativ. Ausgang in Heilung bezw. Immunität wurde nie beobachtet.

Die Inkubation dauerte durchschnittlich 5,3 Tage. Bezüglich des Blutbefundes im weitern Verlauf, der Krankheitserscheinungen und des Sektionsbefundes stimmten die U-Mäuse völlig mit dem überein, was wir beim Stamm K über diese Punkte berichteten. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 49,15 Tage. Auch hier war innerhalb der Folge homogener Passagen eine Abnahme der Krankheitsdauer ersichtlich. Die durchschnittliche Dauer betrug

bei Tieren der	I. Passage	92,5 Tage
„ „ „	II. „	46,6 „
„ „ „	III.—VI. „	25 „
„ „ „	VII. „	4 „

Ratten. Die zahme Ratte ist zur Infektion mit Trypanosoma gambiense sehr geeignet. Im Beginn unserer Versuche begegnete uns allerdings einmal Mischinfektion mit Trypanosoma lewisi, ein Vorkommnis, dem sich später durch Blutuntersuchung vor der Infektion und strenge Trennung unserer Versuchstiere von allen übrigen leicht vorbeugen ließ. Wie erwähnt, hat die Verwendung der Ratte als Experimentier-Tier vielleicht einen Nachteil, den auch Dutton und Todd (14) schon anführen, daß sie nämlich außerordentlich zu Sekundärinfektionen, besonders zu Pneumonie, neigt. Der Verlauf der Infektion ist bei den Ratten ebenso chronisch, wie bei den Mäusen, der Ausgang stets tödlich. Als Infektionsmodus wurde auch hier der intraperitoneale bevorzugt.

Stamm K. Von insgesamt 59 mit K-Trypanosomen infizierten Ratten zeigten $36 = 61\,\%$ ein positives Infektionsresultat. Von 13 subkutan infizierten Tieren waren nur $3 = 23\,\%$, von 46 intraperitoneal infizierten $33 = 71{,}7\,\%$ positiv.

In 1. Passage wurden mit Venenblut von Fall K 11 Ratten infiziert, 4 subkutan, 7 intraperitoneal. Während die ersteren nie Trypanosomen zeigten, waren von den 7 letzteren 5 positiv.

Die durchschnittliche Inkubationsdauer stufte sich für die Passagen folgendermaßen ab:

durchschnittliche Inkubation	1.	Passage	24,8	Tage
" "	2.	"	16	"
" "	6.	"	13	"
" "	10., 11.	"	12,5	"
" "	12., 13.	"	7.2	"
" "	15.	"	2,5	"

Innerhalb der homogenen Passagen zeigten die Ratten der II. Passage eine Inkubation von 11,2 Tagen, die der III. von 4 Tagen. Wurde das Virus aus einer andern Tierart auf Ratten übertragen, so ergab sich als durchschnittliche Dauer der Inkubation bei Übertragung

vom Affen	13	Tage,
vom Meerschwein	8	" ,
von der Maus	5,7	" .

Auch die Ratten zeigten im allgemeinen sinnfällige Krankheitserscheinungen erst kurz vor dem Tode: Zunahme des Leibesumfangs, Dyspnoe. Letztere schien uns allerdings in der Mehrzahl der Fälle Symptom einer sekundären Pneumonie zu sein, da gerade in den erkrankten Lungen Trypanosomen nicht oder nur in geringer Anzahl zu finden waren, wohl aber Zeichen bakterieller Mischinfektion. Auch Sauerbeck fand bei der experimentellen Naganainfektion in den Lungen seiner Versuchstiere histologisch nur Hyperämie, zuweilen Blutungen und Desquamativkatarrh. Von allgemeinen Krankheitserscheinungen wurden bei unsern Ratten oft schon frühzeitig beobachtet: Abnahme der Lebhaftigkeit, Mattigkeit, Fieber. Der Parasitenbefund im Blut war ebenso wechselnd, wie bei den Mäusen. Ausgesprochene Anämie konnten wir nur einmal bei einer Ratte feststellen, die, von einem Meerschwein (K 66) infiziert, an einer Sekundärinfektion zugrunde ging. Für die richtige Beurteilung des Blutbildes empfiehlt es sich, bei Ratten und Mäusen das Blut nicht der Schwanzspitze, sondern dem Ohr zu entnehmen, da bei häufiger Blutentnahme aus der Schwanzspitze sich dort nicht selten Entzündungen bilden, so daß der aus dem entzündeten Gewebe entnommene Blutstropfen das Vorhandensein einer Leukozytose oder Anämie vortäuscht.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer, unter den erwähnten Kautelen berechnet, betrug 81 Tage. Sie zeigte für die fortschreitenden Passagen ebenfalls eine Abnahme.

Die Sektionsbefunde boten, abgesehen von den durch Sekundärinfektion bedingten Veränderungen, ein ähnliches Ergebnis, wie bei den Mäusen. Auch hier stand im Vordergrunde die Hyperplasie der blutbildenden und lymphoiden Organe. Als größte Maße der Milz fanden wir einmal 7,5/2,5 cm. Häufig wurde auch fettige Degeneration der Leber konstatiert. Einzelheiten sind aus der Versuchsliste zu ersehen.

Die Trypanosomenbefunde in den Organen zeigten dieselbe Anhäufung von Parasiten in der Lunge und Leber, über die wir schon bei den Mäusen berichteten.

Stamm U. Von 102 mit U-Trypanosomen infizierten Ratten waren 75 = 73,5 % positiv. Ein Einfluß des Infektionsmodus auf das Resultat der Infektion wurde nicht beobachtet. In 1. Passage wurden 8 Ratten infiziert, 4 mit Lumbalflüssigkeit intraperitoneal, 4 mit Venenblut ebenfalls intraperitoneal. Von beiden Gruppen war 1 Tier positiv. Die Inkubation dauerte im Durchschnitt 4,9 Tage, doch zeigte sich eine wesentliche Verkürzung der Inkubation mit fortschreitender Zahl der Passagen:

Durchschnittliche Dauer der Inkubation

in 1.	Passage	33 Tage
in 2. (II.)	"	8 "
in 4.—6. (III.—V.)	"	3 "
in 7.—19. (VI.—XVIII.)	"	1 Tag

mit Ausnahme der 13. und 14. Passage, wo bei subkutaner Infektion die Inkubation durchschnittlich 7 Tage währte.

Die Krankheitserscheinungen wichen nicht von den bei den K-Ratten beobachteten ab. Von Besonderheiten seien erwähnt: schwankende Vorwärtsbewegung bei $U\,42_0$, bei $U\,48_2$ heftige Dyspnoe ante mortem, ohne daß die Sektion pneumonische Veränderungen zeigte. Krämpfe oder sonstige auf eine Erkrankung des Nervensystems zu beziehende Symptome wurden nie bemerkt.

Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung, für die einzelnen Passagen berechnet, betrug:

in 1.	Passage	169 Tage
in 3. (II.) und 4. (III.)	"	140,5 "
in 5. (IV.)	"	84 "
in 6. (V.)	"	51,8 "
in 7. (VI.)	"	42,7 "
in 9. (VIII.)	"	
bis 16. (XV.)	"	30,6 "

Zur Berechnung der Krankheitsdauer wurden, wie oben erwähnt, Tiere, die einer Sekundärinfektion erlagen, nicht berücksichtigt. Das Gesetzmäßige der obigen Zahlen ergab sich aber auch schon aus dem Umstand, daß Tiere einer Gruppe, die also am selben Tage und mit demselben Virus infiziert waren, auch zur selben Zeit ad exitum kamen. Diese Tatsache beobachteten wir bei 7 Gruppen.

Der makroskopische Sektionsbefund entsprach ganz und gar demjenigen der K-Ratten. Fast bei allen Tieren wurde auch das Gehirn untersucht, doch fanden sich, abgesehen von gelegentlicher Hyperämie, keine pathologischen Veränderungen.

Auch die Verteilung der Parasiten in den Organen schloß sich den Befunden bei den K-Ratten an.

Kaninchen: Auch diese Tiere eignen sich zur Fortzüchtung des Virus gut. Die Inkubationsperiode scheint hier gesetzmäßig 9—10 Tage zu dauern. Das Krankheitsbild ist ein durchaus eigenartiges, charakteristisches, die Pathogenese anscheinend völlig abweichend von der bei den übrigen Versuchstieren.

Stamm K. Von 21 mit K-Trypanosomen infizierten Kaninchen waren 15 = 71,8 % positiv. Subkutan wurde das Virus viermal einverleibt, aber nur einmal = 25 % mit positivem Erfolg, während unter 17 intraperitoneal infizierten Tieren 14 = 82,3 % Trypanosomen im peripheren Blut zeigten. Unter typischen

Krankheitserscheinungen, offenbar an den Folgen der Trypanosomeninfektion, gingen zugrunde 7 Tiere; 2 zeigten bei der Tötung positiven Trypanosomenbefund in Organen; 6 Tiere gingen an Sekundärinfektionen, davon 3 an Brustseuche, 3 an septischen Prozessen ein. Völlig immun schienen von den ohne Erfolg infizierten Tieren nur 2 zu sein, die trotz zweimaliger Reinfektion weder Parasiten noch Krankheitserscheinungen zeigten.

Die Inkubationsdauer berechnete sich aus 10 Tieren, deren Blut täglich bis zum Auftreten der Parasiten untersucht worden ist, auf durchschnittlich 9,4 Tage. Davon erschienen achtmal die Parasiten pünktlich am 10. Tage im Blut, einmal [10. (IV.) Passage] am 8. und einmal (13. Passage) am 6. Tage. Alle diese 10 Tiere waren intraperitoneal infiziert, das einzige subkutan infizierte positive Tier zeigte eine Inkubation von 18 Tagen.

Eine Abhängigkeit der Inkubation von der Art des früheren Wirtstieres der Parasiten war nicht ersichtlich. Auch kam die Steigerung der Virulenz durch die homogenen Passagen in einer etwaigen Verkürzung der Inkubationszeit nicht zum Ausdruck.

Die charakteristischen Krankheitserscheinungen begannen meist gegen Ende der ersten 4 Wochen. Wir beobachteten zunächst Haarausfall, zunehmende Abmagerung, Fieber. Im weitern Verlauf gesellten sich meist Ödeme der Kopfhaut, der Geschlechtsteile, Conjunctivitis und Rhinitis, Anämie hinzu. Bei männlichen Tieren sahen wir häufig Nekrose der Hoden, bei einem Tier diffuse Trübung der Cornea. Bemerkenswert war der akute Verlauf der Infektion bei einem etwa 6 Wochen alten Kaninchen, welches pünktlich am 10. Tag Parasiten im peripheren Blute aufwies, deren Zahl dann — völlig abweichend von unsern sonstigen Beobachtungen — so zunahm, daß das Tier 3 Tage später unter Krämpfen und Dyspnoe zugrunde ging.

Bei allen übrigen Tieren verlief die Krankheit chronisch. Als durchschnittliche Krankheitsdauer ergab sich: 49,2 Tage. Die Krankheitsdauer war nicht beeinflußt durch die Stellung des Tieres in der Passagenfolge.

Entsprechend den Krankheitssymptomen standen auch bei den Sektionsbefunden die Veränderungen der Haut und der Schleimhäute im Vordergrund. Der Haarausfall war bei einigen Tieren so stark gewesen, daß nur noch wenige lanugo-ähnliche Härchen übrig waren. Die Ödeme betrafen in 1. Linie die Oberkiefer- und die Supraorbitalgegend, ferner die Ohren, wo sie plaquesförmig auftraten, vergleichbar den „Talerflecken" der Dourine. Die Ödemflüssigkeit war in allen Fällen parasitenhaltig. Die diffusen Trübungen der Cornea traten meist nur einseitig auf. Im Sekret der erkrankten Augenbindehaut und Nasenschleimhaut wurden Parasiten nicht gefunden. Das Blut zeigte häufig kurz vor dem Ende wäßrige Beschaffenheit, Abnahme des Hämoglobingehalts, sowie der Zahl der Erythrozyten. Auffallend geringgradig waren die Veränderungen der Lymphdrüsen und der Milz, eine Tatsache, auf die auch Laveran-Mesnil hinweisen. Zeigte die normale Mäuse- und Rattenmilz zu der krankhaft veränderten meist ein Verhältnis von 1 : 4, so beobachteten wir bei Kaninchen höchstens Vergrößerung des Längendurchmessers um das Doppelte. Die Leber zeigte wiederholt Zeichen fettiger Degeneration, meist Hyperämie. Die übrigen Organe der Körperhöhlen waren ohne wesentlichen makroskopischen Befund.

Im Gegensatz zu Mäusen und Ratten wiesen die Brust- und Bauchorgane äußerst selten im Ausstrich Parasiten auf. Um so auffälliger war der reich-

haltige Trypanosomenbefund, den wir mehrfach im Knochenmark, etwa in den ersten 8 Tagen nach Erscheinen der Parasiten im Kreislauf, erhoben[1]). Bei einem Tier, dessen peripheres Blut im ganzen Objektträgerpräparat höchstens 1 Trypanosoma aufwies, enthielt das Knochenmarkausstrichpräparat in manchen Gesichtsfeldern 20—30 Trypanosomen (s. Tafel I, Fig. 3). Diese Periode der Vermehrung — wir fanden zahlreiche Teilungsformen — hält indes allem Anschein nach nicht lange an, denn wir fanden bei andern, etwa 17—20 Tage post infektionem, also 7—10 Tage nach dem ersten positiven Blutbefund, getöteten Tieren keine Trypanosomen mehr im Knochenmark vor, dafür aber sehr zahlreiche, dicke, sehr intensiv gefärbte Granula, zum Teil frei liegend, zum Teil von Zellen aufgenommen. Körnchen von derselben Dicke und derselben Intensität der Färbung begegneten wir aber um die angegebene Zeit auch im peripheren Blut, und zwar in den polynucleären Leukozyten des Kaninchenblutes, von deren Granulationen sie sich deutlich unterscheiden lassen. Ob wir es in diesen Körnchen mit Zerfallsprodukten der Trypanosomen zu tun haben, wagen wir nicht zu entscheiden. Doch schien uns die Gesetzmäßigkeit dieses Vorgangs — den wir bemerkenswerterweise auch im Blut von solchen mit Trypanosomen geimpften Tieren feststellten, welche nie Parasiten im Blut und nie Krankheitserscheinungen zeigten — darauf hinzudeuten, daß diese massenhafte Körnchenbildung in einem kausalen Zusammenhang mit der vorher stattfindenden Ansammlung und Vermehrung der Parasiten im Knochenmark steht.

Stamm U. Im ganzen wurden mit U-Trypanosomen 11 Kaninchen infiziert, 7 davon (63,6%) mit positivem Erfolg. Die vier Tiere, in deren Blut nie Trypanosomen gefunden wurden, wiesen trotzdem Krankheitserscheinungen auf, die nicht von den bei den positiv infizierten Tieren beobachteten abwichen. Brumpt und Wurtz (5) haben ähnliches beobachtet und nehmen ihrerseits trotz des negativen Blutbefundes positiven Erfolg der Infektion an. Sekundärinfektionen haben wir bei den Tieren dieses Stammes nicht gesehen; die Tiere gingen offenbar sämtlich, soweit sie nicht getötet wurden, an den Folgen ihrer Trypanosomeninfektion zugrunde.

Die Inkubation betrug durchschnittlich 9 Tage und war von der Art des früheren Wirtstieres sowie von der Stellung des Tieres in der Passagenfolge unabhängig. Die Krankheitserscheinungen glichen ganz und gar den bei den Kaninchen des K-Stammes beschriebenen (s. Versuchsliste). Bei dem Tier U 64 wurde neben der Cornealtrübung noch ein weißliches Exsudat in der vorderen Augenkammer bemerkt. Krämpfe, wie bei K 46, wurden nicht gesehen. Im allgemeinen nahm die Krankheit einen ziemlich chronischen Verlauf, jedoch be-

[1]) Wir möchten hervorheben, daß diese von dem einen von uns (Bentmann) wiederholt beobachtete Parasitenansammlung im Knochenmark nur bei Kaninchen beobachtet worden ist und im Zusammenhange zu stehen scheint mit der Eigenart der Infektion bei diesen Tieren. Dieser Befund wurde nie bei andern Tierarten erhoben, und wir halten uns nicht für berechtigt, aus dem Befund im Kaninchen-Knochenmark Analogieschlüsse auf die übrigen Versuchstiere oder gar den Menschen zu ziehen.

trug die durchschnittliche Krankheitsdauer bei den U-Kaninchen nur 28,6 Tage (gegen 49,2 Tage beim Stamm K).

Der Sektionsbefund sowie die Befunde der Organausstrichpräparate stimmten völlig mit den bei den Kaninchen Stamm K festgestellten Ergebnissen überein.

Affen. Der Affe eignet sich am besten von allen Versuchstieren zur Fortzüchtung menschlicher Trypanosomen. Wir benutzten zu unseren Versuchen Makaken und Cercopitheken. Alle infizierten Tiere zeigten positives Infektionsresultat und wiesen im weiteren Verlauf der Infektion ein charakteristisches, dem der menschlichen Trypanosomiasis sehr ähnliches Krankheitsbild auf. Der subkutane Infektionsmodus wurde in allen Fällen mit positivem Erfolg angewandt.

Stamm K. Gesamtzahl der infizierten Affen 10, wovon 9 Macacus rhesus, 1 Cercopithecus callitrichus. Alle Tiere zeigten bereits nach einmaliger Infektion positives Infektionsresultat.

Die Inkubationsdauer betrug 8—14 Tage, durchschnittlich 11,8 Tage. Eine Verkürzung der Inkubation in der homogenen Passagenfolge wurde nicht beobachtet.

Krankheitserscheinungen machten sich schon sehr bald nach dem Auftreten der Parasiten im peripheren Blut bemerkbar. Die Tiere fieberten und zeigten Abnahme ihrer Lebhaftigkeit. Bei manchen war eine völlige Änderung ihres Wesens zu bemerken, bissige Tiere wurden zahm, sehr lebhafte Tiere erschienen träge und müde. Im weiteren Verlauf zeigten die meisten Tiere eine stetige Abnahme ihrer Kräfte trotz stets guter Freßlust. Bei einigen Tieren beobachteten wir Husten, ohne daß sich bei der Sektion makroskopisch sichtbare Veränderungen zeigten. In der zweiten Hälfte der Erkrankung zeigte eine Reihe der Tiere Ödeme, besonders der Halsteile, des Ober- und Unterkiefers und der Genitalien. In diesem Stadium scheinen die Affen auch zu Sekundärinfektionen zu neigen, wir verloren wenigstens 4 Tiere an Enteritis. In den Fällen, wo eine Sekundärinfektion nicht im Spiele war, trat gegen das Ende hin meist sehr große Schwäche hervor. Die Tiere konnten nicht mehr klettern, saßen oder lagen am Boden des Käfigs und ließen sich ruhig anfassen. In einem Falle, bei dem Husarenaffen (Cercopithecus callitrichus), sahen wir im Laufe der Krankheit zweimal Krampfanfälle auftreten. Der Gang war taumelnd, dann fiel das Tier zu Boden und die Extremitäten krampften sich in Beugestellung. Schlafzustände oder Somnolenz wurden bei keinem unserer K-Affen beobachtet.

Die Parasiten traten, wie bei den übrigen Versuchstieren, periodisch auf. In den letzten Tagen vor dem Tode stellten wir zweimal eine erhebliche Anämie (Hb-Gehalt 20—40%) fest. Im übrigen zeigte das Blut meist eine bedeutende Vermehrung der Lymphozyten und großen mononucleären Leukozyten auf Kosten der polynucleären neutrophilen[1]) (s. Versuchsliste).

[1]) Aus einer Zahl von 10 gesunden Makaken wurde die normale prozentuale Zusammensetzung ihres Blutes, wie folgt, berechnet:

Polynucleäre neutrophile Leukozyten	68%
Eosinophile	1%
Lymphozyten	22%
Große Mononucleäre	6%
Übergangsformen	3%

Als durchschnittliche Krankheitsdauer ergab sich für die vier Tiere, bei denen eine Sekundärinfektion oder sonstige Todesursache ausgeschlossen werden konnte: 105,5 Tage. Die in homogener Passage infizierten Tiere K VII., VIII., und IX. ließen eine geringe Verkürzung der Krankheitsdauer mit zunehmender Passagenfolge erkennen:

Durchschnittliche Krankheitsdauer in II. Passage 87 Tage
" " " III., IV. " 62 "

Verwerten wir zur Feststellung des pathologischen Befundes nur die Sektionsbefunde derjenigen Tiere, bei welchen die Trypanosomeninfektion als alleinige Todesursache angenommen werden mußte, so fanden sich hauptsächlich folgende Veränderungen: in drei Fällen starke Abmagerung und totaler Fettschwund, in einem Fall schien die Fettablagerung im Netz vermehrt zu sein. In allen Fällen erhebliche Schwellung der oberflächlichen und der tiefen Lymphdrüsen, Vergrößerung der Milz, Erweichung des Knochenmarks. An der Leber wurde zweimal fettige Degeneration, zweimal mäßige Vergrößerung mit Hyperämie beobachtet. Das Gehirn zeigte in einem Fall kleine oberflächliche Blutungen im Bereich der Occipitalwindungen. Abflachung der Windungen, Zeichen von Meningitis, Erweiterung der Ventrikel und Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit konnten wir in keinem Falle dieses Stammes feststellen. Im Gehirnquetschpräparat von K VII wurden zahlreiche verfettete Endothelzellen gefunden.

Stamm U. Mit den Trypanosomen des U-Stammes wurden infiziert sieben Tiere, wovon 6 Makaken, 1 Meerkatze. Sämtliche Tiere zeigten bereits nach der ersten Infektion positiven Blutbefund. Die Inkubation dauerte durchschnittlich 10,5 Tage. Der mit Lumbalflüssigkeit von Fall U infizierte Affe U I zeigte Parasiten erst am 33. Tage.

Die Krankheitserscheinungen wichen bezüglich der allmählich zunehmenden Macies, des Fiebers und der übrigen Allgemeinerscheinungen nicht von den bei den K-Affen beobachteten ab. In drei Fällen zeigten die Tiere schwere Anämie, in einem Fall traten vor dem Tod Krampfanfälle auf. Bemerkenswert war bei zwei Tieren das Auftreten einer schweren Somnolenz, die mehrere Tage vor dem Tode sich einstellte und durch eine bei der Sektion festgestellte Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit bedingt zu sein schien.

Der Parasitenbefund im Blute zeigte dasselbe periodische Verschwinden und Wiederauftreten, wie bei den übrigen Versuchstieren. Bei allen Tieren sahen wir eine während des Verlaufes stetig zunehmende Vermehrung der Lymphzoyten und großen mononucleären. Besonders stark und auffällig war diese Vermehrung bei Tieren, bei welchen die Infektion anscheinend in Heilung überging (s. Tierversuchsliste U I).

Bei fünf Tieren nahm die Krankheit einen chronischen Verlauf (durchschnittliche Krankheitsdauer 82,6 Tage). Diesen müssen wir aber jene beiden Tiere U III und U VI (s. Versuchsliste), welche nach relativ kurzer Zeit unter so schweren Erscheinungen zugrunde gingen, als Beispiele eines akuten Verlaufes gegenüberstellen.

Die Sektionsbefunde schlossen sich ebenfalls im großen ganzen den beim Stamm K erwähnten Befunden an. Speziell unter den Veränderungen des Gehirns fanden wir auch hier wiederholt kleine oberflächliche Blutungen, jedoch

keinerlei Anzeichen von Meningitis. Abweichend von den Gehirnbefunden der K-Affen war nur der Hydrocephalus internus, den wir bei denselben Tieren fanden, welche ante mortem das Somnolenzstadium gezeigt hatten.

Katzen. Sehr gut sind junge Katzen zur Fortzüchtung des Virus geeignet. Bei erwachsenen Tieren scheint häufig Heilung einzutreten. Der Krankheitsverlauf ist auch hier ziemlich chronisch.

Stamm K. Infiziert wurden drei Tiere, jedoch zeigte nur eines (junge Katze) Trypanosomen im peripheren Blut. Die beiden anderen, die erwachsen waren, blieben negativ, eines auch nach Reinfektion. Die Inkubation bei dem jungen Tier dauerte 18 Tage, die Krankheit, vom Tage der Infektion bis zum Tode gerechnet, 22 Tage. Abgesehen von geringer Abmagerung zeigte das Tier keine erheblichen Krankheitserscheinungen. Der Sektionsbefund ergab stark vergrößerte Lymphdrüsen, die Milz maß 7,3/1,9/0,9 cm. Auch die Nieren waren auffallend groß: 3,/1,2/1,1 cm, aber sonst ohne makroskopisch sichtbaren pathologischen Befund. Im Herzblut fanden sich sehr zahlreiche Trypanosomen.

Stamm U. Infiziert wurden zwei Tiere, ein erwachsenes, ein junges von ca. 6 Wochen. Beide Tiere waren positiv nach 9 bezw. 7 Tage. Krankheitserscheinungen wies nur die junge Katze auf: Rhinitis, Conjunctivitis, mäßige Abmagerung. Der Tod wurde offenbar durch eine Sekundärinfektion (Pneumonie) beschleunigt. Sektionsbefund, s. Versuchsliste. Das erwachsene Tier zeigte außer Haarausfall keine Krankheitserscheinungen. Die Parasiten sind seit Ende Juli aus dem Blute verschwunden. Das Tier ist anscheinend geheilt.

Meerschweine. Stamm K. Die Gesamtzahl der mit K-Trypanosomen infizierten Meerschweine betrug 21. Von diesen 21 Tieren zeigten nur 2 ein positives Infektionsergebnis[1]), das eine nach 3maliger, das andere nach 4maliger Infektion. Von den übrigen 19 Tieren waren 7:1mal, 8:2mal, 2:3mal, 2:4mal infiziert. Auch der Versuch einer Weiterzüchtung des Virus in homogener Passage von den beiden positiven Tieren ergab ein negatives Resultat.

Die Inkubationsdauer betrug bei dem Tier K 66 73 Tage (nach der 3. Infektion), bei K 93 10 Tage (nach der 4. Infektion)[2]).

Krankheitserscheinungen wurden nur bei K 66 beobachtet, und zwar Abmagerung, Haarausfall, Cornealtrübung. Das andere Tier lebt und gebar bei positivem Blutbefund ein gesundes Junges. Die Milch enthielt keine Parasiten.

Das Tier K 66_1 verendete nach 152 Tagen (gerechnet von der 3. Infektion) unter Erscheinungen hochgradiger Schwäche. Der Sektionsbefund ergab: Äußerste Abmagerung. Absceß an der rechten Wange. Geringe Exsudation in den serösen Höhlen. Leber hyperämisch, Gewebe brüchig. Milz mäßig vergrößert, 2,7/1,3 cm. Schwellung der oberflächlichen und tiefen Lymphdrüsen.

[1]) Das Infektionsergebnis kann bei den Meerschweinen nur als positiv angesehen werden, wenn die Parasiten nach der abortiven Infektion am 2. u. 3. Tag längere Zeit im Blut gefunden werden.

[2]) Besteht bei K 93 die Möglichkeit, daß das positive Ergebnis auch auf 1., 2. oder 3. Infektion zurückzuführen wäre, so dürfte für K 66 höchstens die 2. Infektion noch in Betracht kommen, da die 1. Infektion etwa 1 ganzes Jahr früher erfolgt war.

Nieren gesprenkelt. Urin stark eiweißhaltig. Übrige Organe ohne krankhaften Befund.

Der Blutbefund war seit dem 1. positiven Parasitenbefund stets positiv, ebenso wie bei K 93.

Stamm U. Zahl der infizierten Tiere 6. Ein positives Ergebnis wurde nirgends erzielt. Reinfektionen wurden allerdings nur bei einem Tier vorgenommen. 3 Tiere gingen an Sekundärinfektionen zugrunde, 3 leben und zeigen keinerlei Krankheitserscheinungen.

Im Anschluß an die vergleichenden Untersuchungen über die Identität unserer beiden Trypanosomenstämme haben wir einige Versuche angestellt, um uns über **das weitere Schicksal der Parasiten im Tierkörper und das Verhalten des Tierkörpers nach der Infektion** etwas genauer zu orientieren.

Als Infektionsmodus wurde zu diesen Versuchen in erster Linie der intraperitoneale gewählt, nachdem die Tierversuche uns im allgemeinen die Erfahrung geliefert hatten, daß das positive Resultat der Infektion auf diesem Wege doch am sichersten zu erreichen sei. Die intravenöse Einverleibung des Virus wurde 2mal bei Kaninchen (Randvene des Ohres) vorgenommen, aber beide Male mit negativem Ergebnis.

Bevor wir jedoch auf diese Fragen der Pathogenese eingehen, sei noch kurz im Anschluß an den Infektionsmodus eine andere Frage erörtert: Ist eine natürliche Infektion von Versuchstieren mit Trypanosoma gambiense durch Läuse oder Flöhe möglich?

Der eigenartige Verlauf mancher Infektionen von Mäusen und Ratten — Auftreten der Parasiten nach 3—6 Monaten, bis dahin stets negativer Blutbefund — legte den Verdacht nahe, es könnte nach dem negativen Ergebnis der künstlichen Infektion eine 2. Infektion auf natürlichem Wege, nämlich durch Läuse, erfolgt sein. Zur Beantwortung dieser Frage wurden zahlreiche Läuse von gut infizierten Ratten in der von v. Prowazek (34) angegebenen Weise untersucht, und in der Tat konnten wir in dem nach Giemsa gefärbten Darminhalt solcher Läuse gut erhaltene Trypanosomen nachweisen. Eine geschlechtliche Fortpflanzung des Trypanosoma gambiense im Magendarmkanal des Haematopinus spinulosus scheint allerdings nicht stattzufinden, wir fanden wenigstens nie und nirgends Formen, welche als Geschlechtsformen hätten gedeutet werden können. Unsere Versuche, durch Ansetzen von Läusen gut infizierter Ratten an gesunde Ratten, oder durch länger dauerndes Zusammenleben gesunder Tiere mit infizierten, welche von Läusen wimmelten, eine

Infektion der gesunden Tiere zu erzielen, ergaben stets ein negatives Resultat. Gegen die Übertragung des Trypanosoma gambiense durch Läuse spricht übrigens auch der Umstand, daß sämtliche Kontrollratten, welche von sicher negativen Tieren infiziert waren, negativ blieben, obschon die Aufstellung aller Rattenkäfige nebeneinander die Verbreitung der Läuse ermöglichte.

Für die Untersuchung des Schicksals unserer Trypanosomen nach der Einspritzung in die Leibeshöhle des Wirtstieres bezw. der Reaktionserscheinungen von seiten des letztern waren uns vorbildlich die bekannten Versuche von Rabinowitsch-Kempner (35) und Laveran-Mesnil (22) mit Trypanosoma lewisi. Wir stellten im ganzen 3 Versuchsreihen an, 2 mit Mäusen, 1 mit Ratten. Eine Anzahl Tiere wurde zu gleicher Zeit und mit gleicher Virnsmenge infiziert, nach 24, 48, 72 etc. Stunden wurde je ein Tier getötet und sofort in frischen und gefärbten Präparaten der Inhalt der serösen Höhlen, die Drüsen (Tupfpräparat) und Organe (Tupfpräparat) untersucht.

Versuchsreihe U 79. 4./9. 06. 10 Uhr a. m. 6 ausgewachsene Ratten, infiziert mit 2 ccm Blut āā NaCl-Lösung ip. von U 76, Fl. (XVII. Pass.) (st. inf.).

Untersuchungen: Nach 1 Stunde: P. E.[1]: noch stark sanguinolent, mäßige Anzahl Leukozyten, unter denen häufig eosinophile. Tryp. zahlreich, einzelne Teilungsformen. Blut: negativ.

Nach 4 Stunden: P. E.: Abnahme der Erythrozyten, Zunahme der Leukozyten, besonders der einkernigen. Teilungsformen der Tryp. häufiger. Blut: negativ.

Nach 8 Stunden: P. E.: Weitere Zunahme der Leukozyten. Viele eosinophile. Zahlreiche Tryp. in Teilung. Blut: negativ.

Nach 12 Stunden: P. E.: Besteht fast nur aus Leukozyten, meist einkernigen. Zahlreiche Phagozytosestadien. Makrophagen enthalten polynucleäre Zellen und Erythrozyten. Zahlreiche Tryp.-Teilungsformen. Blut: negativ.

Nach 20 Stunden: P. E.: Reines Leukozytenexsudat. Es wimmelt von Tryp. und Teilungsformen. Blut: positiv.

Nach 24 Stunden: P. E.: Reines Leukozytenexsudat, aus vorwiegend einkernigen Leukozyten bestehend. Teilungsformen noch zahlreich, vereinzelte 3—4fache Teilungen. Aber Abnahme der Parasiten insgesamt. Blut: gut infiziert.

Nach 30 Stunden: P. E.: Abnahme der Parasitenzahl sehr deutlich. Blut: reichlich infiziert.

Nach 36 Stunden: P. E.: Leukozytenbild unverändert. Weitere Abnahme der Parasitenzahl. Blut: reichlich infiziert. Teilungsformen.

Nach 48 Stunden: P. E.: Leukozyten scheinen Parasiten anzuziehen (Chemotaxis oder erhöhte Klebrigkeit). vereinzelt wurde Phagozytose von Trypanosomen

[1]) P. E. = Peritonealexsudat.

Tier	Infektion	Tötung am	Blutbefund bei der Sektion	Peritonealexsudat	Perikardialexsudat	Drüsenzupfpräparat	Parasitenbefund in			
							Lunge	Leber	Milz	Knochenmark
K 115_0	26. 6. 06 4 Uhr p. m.	27. 6. 4 Uhr p. m.	pos.	Noch sanguinolent. Leukozyten in mäßiger Zahl. Zahlreiche Trypanosomen, viele in Teilung.	neg.	neg.	vereinzelte Parasiten		negativ	
K 115_1	1 ccm ip.	28. 6. 4 Uhr p. m.	+ +	Exsudat besteht fast nur aus einkernigen Leukozyten. Zahlreiche Tryp.-Teilungsformen.	neg.	neg.	mäßig infiziert	zahlreiche Parasiten	vereinzelte Involutionsformen	
K 115_2	von K 114_1 (VI)	29. 6. 4 Uhr p. m.	+ +	Reines Leukozytenexsudat. Trypan. weniger zahlreich.	—	neg.	zahlreiche Parasiten		vereinzelte Involutionsformen	
K 114	22. 6. 06 10 Uhr a. m.	25. 6. 10 Uhr a. m.	+ +	Zahlreiche große einkernige Leukozyten. Phagozytose lebhaft. Zahlreiche Trypanosomen, viele Teilungsformen.	+ +	+	wimmelt	+ +	vereinzelte Parasiten	
K 114_0	1 ccm ip.	26. 6. 10 Uhr a. m.	+ +	Zahlreiche Trypanosomen, häufig mit Granula. Viele Involutionsformen. Phagozytose noch lebhaft.	+ +	+	wimmelt	+ +	vereinzelte Trypan.-Involutionsformen	
K 114_1	von K 78_0	28. 6. 10 Uhr a. m.	—	Keine Trypanosomen.	+	—	—	—	—	+

beobachtet. Noch immer Teilungsformen, einzelne Involutionsformen. Blut: reichlich infiziert. Teilungsformen.

Nach 60 Stunden: P. E.: Unverändert. Blut: unverändert.

Nach 72 Stunden: P. E.: Zahl der Tryp. hat bedeutend abgenommen. Auch deutliche Abnahme der Beweglichkeit. Blut: reichlich infiziert, viele Parasiten granuliert.

Nach 84 Stunden: Blut: unverändert.

Nach 96 Stunden: P. E.: Enthält keine Parasiten. Leukozyten enthalten rote, weiße Blutkörperchen und dicke Granula. Blut: 4 Ratten negativ, 2 Ratten gut infiziert.

Im weiteren Verlauf war der Blutbefund wechselnd. Im Peritonealexsudat wurden Trypanosomen bei einzelnen Tieren noch einmal am 12. September, also 8 Tage post infectionem, nachgewiesen.

Wir glauben aus diesen drei Versuchsreihen folgendes entnehmen zu dürfen: Die intraperitoneale Injektion des Virus erzeugt bei Mäusen und Ratten zunächst die Bildung eines anfangs noch sanguinolenten, nur spärliche Leukozyten enthaltenden, später ausschließlich aus Leukozyten bestehenden Exsudates. Schon nach wenigen Stunden setzt dann eine lebhafte Vermehrung der Trypanosomen ein, bis zu einem gewissen Zeitpunkt, anscheinend ziemlich plötzlich, der Übertritt der Parasiten in die Blutbahn erfolgt unter gleichzeitiger Verminderung der Parasiten in der Peritonealhöhle. Es drängte sich uns dabei dieselbe Empfindung auf, die Schilling hatte bei Beobachtung der Naganainfektion des Meerschweinchens: „Es bedarf erst gewissermaßen einer hohen ‚Spannung‘, bis der ‚Durchbruch‘ der Parasiten in die Blutbahn erfolgt“. Hier im Blut hebt nun eine zweite Periode der Vermehrung an, bis nach einer gewissen Anzahl von Tagen, meist am Ende der ersten Woche, die Parasiten plötzlich verschwunden sind. In diesem Stadium getötete Tiere ließen meist auch in den inneren Organen die Parasiten völlig vermissen, nur bei einem Tier (K 114_1) fanden sich noch einige bewegliche, gut erhaltene Trypanosomen in der Perikardialflüssigkeit und im Knochenmark.

Dieses eigenartige periodische Verschwinden der Parasiten, welches v. Prowazek wohl zutreffend als Depressionsstadium der vegetativen Vermehrung auffaßt, legt die Frage nahe nach dem Aufenthaltsort oder Schlupfwinkel derjenigen Parasiten, welche die Weiterinfektion des Tieres aufrecht erhalten. Wir untersuchten daher auch bei Tieren mit negativem Blutbefund stets die inneren Organe. Das Ergebnis unserer zahlreichen Untersuchungen war

ein negatives, mit der einzigen, eben erwähnten Ausnahme K 114_1. Bemerkenswert und von Bedeutung für diese Frage scheint uns jedoch folgender Versuch: Wir infizierten am 15. April 1905 zwei Ratten K 59 mit einer Knochenmarkaufschwemmung in Kochsalzlösung von dem frischen Kadaver des Affen K III. K III hatte seit dem 16. Februar 1905 nie mehr Parasiten im Blut gezeigt, am 4. April mit Blut infizierte Kontrolltiere K 51, 52 blieben negativ. K 59 (ein Fleck) zeigte nun positiven Blutbefund am 9. Januar 1906. Hat es somit den Anschein, als ob Knochenmark und seröse Höhlen den Parasiten zuweilen während jener Depressionsstadien der Vegetation einen Aufenthaltsort bieten, so dürfte unseres Erachtens bei weiteren Untersuchungen über diese Frage doch auch nicht das Lymphgefäßsystem zu übersehen sein.

Die erwähnte Kontrolle der inneren Organe auf ihren Gehalt an Parasiten wurde bei allen frisch getöteten positiven Tieren und ferner bei allen Tieren vorgenommen, welche spätestens eine Stunde nach ihrem Tode zur Sektion kamen. Die Verteilung der Parasiten in den Organen war außerordentlich verschieden. Die Milz enthielt bei allen Tierklassen höchstens vereinzelte Parasiten, meist Involutionsformen oder Kernreste. Das Knochenmark zeigte bei Mäusen, Ratten, Affen wechselnde Parasitenzahl, häufig auch Involutionsformen (Knochenmarksbefunde bei Kaninchen s. Tierversuche). Während bei Kaninchen und Affen der Parasitenbefund in Lunge und Leber meist sehr spärlich war oder höchstens dem Blutgehalt dieser Organe entsprach, fand sich bei Mäusen und Ratten sehr häufig eine kolossale Ansammlung von Trypanosomen in diesen Organen, die in keinem Verhältnis zu ihrem Blutgehalt stand. Ob eine unmittelbare Schädigung der Organe und ihrer Funktion durch diese Ansammlung von Parasiten bedingt wird, wagen wir mangels histologischer Befunde nicht zu entscheiden. Wir beobachteten allerdings wiederholt hochgradige Dyspnoe bei solchen Tieren, obwohl der Sektionsbefund keine makroskopischen Veränderungen ergab. Andererseits fanden wir in Organen, welche infolge von Sekundärinfektion pathologisch verändert waren, keine oder nur spärliche Parasiten.

Völlig abweichend von den übrigen Versuchstieren war das Verhalten der Meerschweine nach Infektion mit den Trypanosomen unserer beiden Stämme. Von insgesamt 27 Tieren wurden 12 einmal, 8 zweimal, 4 dreimal, 3 viermal infiziert. Positiven Infektionserfolg zeigten nur zwei Tiere,

das eine nach drei-, das andere nach viermaliger Infektion. Dieses eigenartige Ergebnis überraschte umsomehr, als die einschlägige Literatur von einer ganzen Reihe positiver Meerschweininfektionen zu berichten weiß. Eine genauere Zusammenstellung der Infektionsresultate, soweit die Autoren zahlenmäßig über ihre Versuche berichteten, ergab allerdings, daß nur ein Teil der Infektionen positiv war:

Literaturangabe	Anzahl der infizierten Tiere	Tiere mit positivem Infektionsergebnis	Tiere mit negativem Infektionsergebnis
I. Report of the exped. to Senegambia	3	3	
IV. Report of the Sleep. sickn. comm. . . .	2	—	2 (2 mal inf.)
Congo-report	6	4	2
Thomas Linton, Stamm I .	10	3	7 (4 trotz Reinf).
" " " II .	4	—	4
" " " III .	x	—	x
" " " IV .	6	2	4
Brumpt-Wurtz	2	—	2
Laveran (21 a)	y	y	—
Summa	35 + x + y	12 + y	21 + x

Leider enthalten die Berichte keine Angaben, ob das positive Ergebnis bei dem einen Teil nach ein- oder mehrmaliger Infektion eintrat. Die einzigen Versuche, welche völlig mit unseren Erfahrungen übereinstimmen, enthalten die Berichte der Sleeping-sickness Commission. Die in obiger Tabelle erwähnten beiden Versuchstiere wurden nach dem IV. Report (Greig-Gray) noch einmal infiziert und diesmal mit positivem Erfolg, während ein drittes Tier auch nach zweimaliger Infektion negativ blieb.

Aus unseren Versuchen ergaben sich zunächst zwei Tatsachen:

1. Die Meerschweine zeigten unseren Stämmen gegenüber ein Verhalten, welches unseres Erachtens nicht anders als eine Art natürlicher Speziesresistenz gedeutet werden kann.

2. Durch wiederholte künstliche Infektion (intraperitoneal) können die Meerschweine diese natürliche Resistenz einbüßen. (Laveran (21a) hat ähnliche Erfahrungen bei Ratten gemacht[1]).

[1]) Die Arbeit war uns nur als Referat im Bulletin Pasteur zugänglich.

Ein Analogon dieser Tatsache, daß es zum Zwecke positiver Infektion der Meerschweinchen erst mehrmaliger Einverleibung des Virus bedarf, haben wir nur in der von R. Koch berichteten Angabe gefunden, daß Rinder erst nach mehrmaliger Infektion mit dem Virus des Küstenfiebers damit infiziert wurden.

Das dritte Ergebnis unserer Meerschweinchenversuche war das regelmäßige Auftreten einer Abortivinfektion am zweiten oder dritten Tage, wie sie Laveran und Mesnil bei der Infektion der Meerschweine mit Trypanosoma lewisi berichtet haben.

Nach Feststellung dieser Tatsachen trat die weitere Frage an uns heran, auf welchen Grundlagen jene natürliche Resistenz der Meerschweine gegen die Infektion mit unserem Trypanosoma gambiense beruhe.

In einer ersten Reihe von Versuchen untersuchten wir zunächst die Einwirkung normalen Meerschweinchenserums und des Serums wiederholt infizierter Meerschweine auf die Trypanosomen des Mäuse-, Ratten- und Affenblutes. Gleichzeitig wurde die Wirkung anderer Sera, und zwar von normalem Mäuse-, Ratten-, Affen-, Kaninchenserum auf dieselben Trypanosomen des Mäuse-, Ratten- und Affenblutes geprüft. Dabei zeigte weder das normale Meerschweinchenserum noch das Serum mehrfach infizierter Tiere irgend eine Abweichung von der bei den anderen Seris beobachteten Wirkung. Die Bewegungen der Trypanosomen wurden nach ca. vier Stunden träge und im Verlauf der nächsten Stunden trat überall Agglutination ein.

Des weiteren wurde das Verhalten der Trypanosomen im Peritonealexsudat des Meerschweinchens in mehrfachen Versuchen geprüft; es sei hier kurz über das Ergebnis der Versuchsreihe U 80 berichtet:

U 80. Zwei Meerschweine, infiziert am 4. September 1906 ip. 5 ccm von U 76^1 (hochvirulentes Virus).

Untersuchnngen. Nach 1 Stunde: P. E. noch sangninolent, im gefärbten Präparat Teilungsformen; Blnt negativ.

Nach 4 Stunden: P. E. Abnahme der Erythrozyten, Zunahme der Leukozyten, besonders der einkernigen; Blnt negativ.

Nach 8 Stunden: P. E. weitere Zunahme der Leukozyten. Zahlreiche eosinophile nnd nigrosinophile Zellen, häufige Teilungsformen. Die großen einkernigen Leukozyten zeigen lebhafte Phagozytose der Erythrozyten und polynucleäre Lenkozyten; Blnt negativ.

Nach 12 Stunden: P. E. Leukozyten erscheinen klebrig, häufig pseudopodien-

artige Fortsätze sichtbar. Teilungsformen von Trypanosomen. Gute Beweglichkeit der Parasiten; Blut negativ.

Nach 24 Stunden: P. E. reines Leukozytenexsudat. Leukozyten ziehen die Parasiten an sich, die Trypanosomen haften fest; manche reißen sich wieder los, werden wieder — gleichsam magnetisch — angezogen. Einige festhaftende Parasiten nehmen nach gewisser Zeit Involutionsform an, zeigen Verkürzung und Verdickung des Zellkörpers unter gleichzeitiger Verlangsamung ihrer Bewegungen. Schließlich hören diese Bewegungen ganz auf, und der Rest des Zellkörpers verschwindet allmählich im Leukozyten; Blut positiv.

Nach 36 Stunden: P. E. Phagozytose noch gleich lebhaft. Auch unter den frei sich bewegenden Trypanosomen häufige Involutionsformen; Blut positiv.

Nach 48 Stunden: P. E. Klebrigkeit der Leukozyten sehr stark. Ausstrecken zahlreicher Fortsätze. Phagozytose von Trypanosomen wiederholt beobachtet; Blut positiv.

Nach 72 Stunden: P. E. Trypanosomen zeigen Abnahme ihrer Beweglichkeit. Bewegungen ohne Veränderung des Ortes. Parasiten stark granuliert. Leukozyten noch immer sehr klebrig; Blut negativ.

Nach 96 Stunden: P. E. Abnahme der Zahl der Parasiten deutlich. Noch immer starke Klebrigkeit und lebhafte Beweglichkeit der Leukozyten; Blut negativ.

Am 6. Tag post infectionem enthält das P. E. nur noch spärliche Trypanosomen, die geringe Beweglichkeit aufweisen. Am 7. Tag Parasitenbefund des P. E. negativ.

Bei einem anderen Versuch wurde noch am 10. Tag post infectionem 1 Trypanosom im P. E. gefunden.

Der Versuch ergab in mehrfacher Hinsicht bemerkenswerte Resultate. Schon im Laufe der ersten 24 Stunden begann eine außerordentlich lebhafte Phagozytose, die sich im frischen Präparat an den Leukozyten zunächst durch erhöhte Klebrigkeit und durch Ausstrecken von Protoplasmafortsätzen kundgab. Im gefärbten Präparat sah man die Leukozyten umgeben von einer schwach rötlichblau gefärbten Zone. Der Phagozytose durch Leukozyten fallen anscheinend auch die mit den Parasiten eingespritzten roten und weißen Blutkörperchen vom Blute des früheren Wirtstieres zum Opfer. Die Trypanosomen wurden von den Leukozyten, besonders von den einkernigen, gleichsam magnetisch angezogen, zuweilen vermochten sie sich wieder loszureißen durch die Kraft lebhafter Geißel- und Körperbewegungen, vielfach jedoch nur, um nach kurzem von neuem wieder an den Leukozyten festzukleben. Der Vorgang entsprach nicht ganz der von Laveran und Mesnil geschilderten Phagozytose des Trypanosoma lewisi im Peritonealexsudat der Meerschweinchen, vielmehr nahm der festgeklebte Parasit, nachdem seine Bewegungen, wie durch ein Gift gelähmt, schwächer und langsamer geworden waren, Involutionsform an, und erst so scheint er zur Auf-

nahme im Leukozyten geeignet zu sein. Die Häufigkeit und die Lebhaftigkeit des ganzen Vorganges erweckte den Anschein, daß die Leukozyten des Meerschweines von vornherein gegenüber unsern Trypanosomen eine spezifische, hohe phagozytäre Fähigkeit besitzen, deren Entfaltung vielleicht der Mitwirkung eines den Wrightschen Opsoninen ähnlichen Serumstoffes zu verdanken ist.

Endlich sei noch einer anderen Beobachtung Erwähnung getan, die wir im Blute aller infizierten Meerschweine machten: In den ersten Wochen nach der Infektion treten regelmäßig zahlreiche cystenähnliche Einschlüsse in den einkernigen Leukozyten auf. Die Einschlüsse sind aus der grundlegenden Arbeit Kurloffs (15) über die normale Histologie des Meerschweinchenblutes als ein normales Element der nicht granulierten Leukozyten bekannt. Kurloff nennt sie „Zellen mit Vakuolen" und berechnete ihre Anzahl auf 15—20 % aller Leukozyten. Er hält die Einschlüsse für Vakuolen, die mit Sekretstoff der Zellen angefüllt sind. Diese V.-Zellen, wie wir sie hier kurz bezeichnen wollen, zeigten also einige Zeit nach der Infektion des Tieres eine auffallende Vermehrung; wir konnten bei Tieren, die zuvor etwa 10—20 % V.-Zellen im Blute aufwiesen, nach der Infektion das prozentuale Verhältnis zu den übrigen Leukozyten auf 25—35 % berechnen. Weitere Untersuchungen zeigten, daß neugeborene und erst wenige Tage alte Tiere noch keine V.-Zellen im peripheren Blut hatten, daß dagegen in schwangeren Muttertieren auch eine mäßige Vermehrung der V.-Zellen vorhanden war. Wir möchten auf Grund dieser Tatsachen, im Verein mit unseren Beobachtungen über die Phagozytose im Peritonealexsudat, wo, besonders in gefärbten Ausstrichen, alle Übergänge von dem eben durch Phagozytose aufgenommenen Leukozyten oder kernhaltigen Erythrozyten bis zur Cyste zu sehen waren, dazu neigen, jene Vakuolen als cystenähnliche Gebilde aufzufassen, welche die Kernreste eines durch Phagozytose aufgenommenen Leukozyten, Erythrozyten oder Parasiten wie einen Fremdkörper einschließen; es fehlt dem Phagozyten offenbar das Vermögen, diesen Fremdkörper zu verdauen.

Es erübrigt noch kurz auf die Beobachtungen einzugehen, welche wir bei den übrigen Versuchstieren bezüglich der **Immunität** machten. Abgesehen von individueller Resistenz, der wir fast in allen Tierklassen begegneten, konnten wir erworbene Immunität nur bei 2 Affen (s. Tierversuchsliste K II und K IV) feststellen. Beide Tiere wurden, nachdem sie die erste Infektion anscheinend

völlig überstanden hatten, 2mal reinfiziert mit einem durch homogene Passagen ziemlich hochvirulent gewordenen Virus — ohne positiven Erfolg. Trotzdem möchten wir die Möglichkeit einer erworbenen Immunität auf Grund dieser beiden Erfahrungen nicht als erwiesen ansehen und nns in dieser Frage den Ergebnissen der Versuche von Thomas-Linton und Thomas-Breinl anschließen. Eine Immunisierung von Mäusen und Ratten durch Vorbehandlung der Tiere mit Serum des Affen K IV ist uns nicht gelungen.

Von infizierten Tieren geborene Junge zeigten in keinem Falle Immunität gegen die Infektion mit Trypanosoma gambiense.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, Herrn Medizinalrat Prof. Dr. Nocht und Herrn Stabsarzt Dr. Fülleborn, Externassistenten des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit, für die liebenswürdige, uns jederzeit bereitwilligst gewährte Unterstützung mit Rat, sowie für die Überlassung des reichhaltigen Materials unseren tief empfundenen Dank auszusprechen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Der Erreger des Trypanosomenfiebers, Trypanosoma gambiense (Dutton) ist mit dem Erreger der Schlafkrankheit, Trypanosoma Castellani s. ugandense, identisch; die Artbezeichnung Tryp. ugandense muß demnach fallen, da die Bezeichnnng Tryp. gambiense die Priorität hat.

Auf Grund unserer morphologischen Untersuchungen können wir die Berechtigung der Vergleichspunkte, auf welchen Castellani und Plimmer ihre Unterscheidung der beiden Trypanosomen basieren, nicht anerkennen. Unsere eigenen vergleichenden Untersuchungen des morphologischen Baues zweier Stämme, von denen der eine von einem typischen Trypanosomenfieberfall, der andere von einem typischen Schlafkrankheitsfalle herrührte, haben keine wesentlichen Unterschiede ergeben. Die Größenmaße des Zellkörpers und seiner morphologischen Bestandteile zeigten innerhalb beider Stämme Schwankungen von gleicher Breite.

Die experimentelle Infektion von Versuchstieren — es wurden infiziert Mäuse, Ratten, Kaninchen, Katzen, Affen, Meerschweine — erzeugte in allen Tiergruppen, mit Ausnahme der Meerschweine, eine chronische, fast in allen Fällen tödlich verlaufende Krankheit. Bei der Sektion zeigten am ausgesprochensten krankhafte Verände-

rungen die Blut und Lymphe bereitenden Organe: die Milz, das Knochenmark und die Lymphdrüsen. Wir stehen nicht an, diese Veränderungen mit Sauerbeck als Ausdruck einer phagozytären Reaktion des Organismus aufzufassen.

Die Mäuse, Ratten, Kaninchen und Katzen beider Stämme zeigten hinsichtlich der durch die Infektion hervorgerufenen Krankheitserscheinungen und des Sektionsbefundes untereinander völlige Übereinstimmung.

Auch die Krankheitserscheinungen und Sektionsbefunde der Affen beider Stämme wiesen, mit Ausnahme zweier Tiere, gleiche Verhältnisse auf. Bei 2 Affen des U-Stammes wurde einige Tage vor dem Tode typische Somnolenz beobachtet; die Sektion ergab in beiden Fällen Erweiterung der Ventrikel und Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit. Das Vorkommen eines Somnolenzstadiums bei Affen können wir somit auch nach unseren Beobachtungen bestätigen. Wir halten uns jedoch nicht für berechtigt, auf Grund unseres Materials eine grundsätzliche Verschiedenheit des pathologischen Effektes der beiden Trypanosomenstämme im Affenkörper oder gar der Trypanosomen selbst anzunehmen, zumal das reichhaltige Material, mit welchem die englischen Autoren gearbeitet haben, ergeben hat, daß sowohl Somnolenz als die für Schlafkrankheit als charakteristisch angesprochenen Sektionsbefunde ebenso oft bei den mit Tryp. gambiense als bei den mit Tryp. ugandense infizierten Tieren zur Beobachtung kamen.

Nach unsern Befunden scheint die Somnolenz weniger eine Folge der Hypothermie (Brumpt-Wurtz), als vielmehr die Folge einer Gehirnveränderung zu sein, welche sich in der Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit dokumentiert.

Unterschiede zwischen unsern beiden Stämmen haben sich lediglich in dem Grade der Virulenz ergeben, wie die obenstehende Tabelle zeigt.

In beiden Stämmen wurde durch Weiterzüchtung der Trypanosomen in homogenen Passagen bei Mäusen, Ratten und Affen eine Virulenz-Steigerung erzielt, die ungefähr denselben Grad erreichte.

Das Krankheitsbild und der pathologische Effekt des Trypanosoma gambiense im Tierkörper zeigte bei den Kaninchen und Meerschweinen einen von den übrigen Versuchstieren völlig abweichenden Typus.

Die sichtbaren Krankheitserscheinungen der Kaninchen betrafen in 1. Linie die Haut und die Schleimhäute. Gegenüber der ver-



Tierart	Stamm	Zahl der infizierten Tiere	Zahl und Prozente der pos. inf. Tiere	Durchschnittliche Inkubation	Durchschnittliche Krankheitsdauer
Mäuse . . .	K	115	81 = 71,4 %	4,9 Tage	90,25 Tage
„ . . .	U	32	16 = 50 %	5,3 „	49,15 „
Ratten . .	K	59	36 = 61 %	12.3 „	81 „
„ . . .	U	102	75 = 73,5 %	4,9 „ [1])	69,2 „
Kaninchen .	K	21	15 = 71,8 %	9,4 „	49,2 „
„ .	U	11	7 = 63,6 %	9 „	28,6 „
Affen . . .	K	10	100 %	11,8 „	105.5 „
„ . . .	U	7	100 %	10,5 „	82,6 „

hältnismäßig geringen Schwellung der Milz trat in den Vordergrund die Beteiligung des Knochenmarks, zuerst als Ort einer starken Vermehrung der Parasiten, darnach anscheinend als Organ intensivster Abwehr und Vernichtung der Parasiten.

Die Meerschweine zeigten eine Art natürlicher Speziesresistenz gegen die Infektion mit beiden Stämmen. Diese Resistenz war jedoch durch wiederholte Infektion desselben Tieres in mehreren Fällen zu überwinden.

Alle Meerschweine zeigten jedoch eine Abortivinfektion im Blute am 2. oder 3. Tage.

Die Resistenz der Meerschweine gegen die Infektion mit Trypanosoma gambiense scheint in Zusammenhang zu stehen mit der lebhaften Phagozytose der Leukozyten, welche nach intraperitonealer Infektion in dem Peritonealexsudat beobachtet wurde. Die Aufnahme der Parasiten im Leukozyten erfolgt dabei nicht nach dem Modus, wie ihn Laveran und Mesnil bei der Phagozytose des Trypanosoma lewisi beschrieben haben, sondern erst nach Lähmung, Involution und Abtötung des Parasiten, scheinbar durch Ausscheidung einer giftig wirkenden Substanz aus dem Leukozyten.

Die „Zellen mit Vacuolen“ des Meerschweinchenblutes (s. Kurloff) entstehen durch Phagozytose von Leukozyten und kernhaltigen Erythrozyten, vielleicht auch von Parasiten.

Eine natürliche Übertragung des Trypanosoma gambiense durch Läuse auf Ratten wurde nicht beobachtet.

Nach intraperitonealer Infektion von Mäusen und Ratten mit Tryp. gambiense findet zunächst eine lebhafte Vermehrung der Para-

[1]) Die kürzere Inkubationsdauer bei den Ratten des U-Stammes findet wohl ihre Erklärung in dem Umstand, daß dieser Stamm im ganzen durch 18 Rattenpassagen geführt wurde, wobei schon von der VII. ab die Inkubationsdauer nur 1 Tag betrug.

siten in der Bauchhöhle statt, bis der Übertritt der Parasiten in den Blutkreislauf erfolgt. Hier scheint eine 2. Periode der Vermehrung einzusetzen, bezw. die Neigung zur Vermehrung noch anzudauern, bis nach einigen Tagen alle Parasiten plötzlich verschwunden sind. Im weiteren Verlauf der Infektion wird periodisches Auftreten und Verschwinden der Parasiten beobachtet. Während der Depressionsstadien der Vermehrung bietet anscheinend das Knochenmark, vielleicht auch das Lymphgefäßsystem, den Parasiten Aufenthalt.

Die Organe der Phagozytose — Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen — zeigen im allgemeinen nur geringe Parasitenzahl, zuweilen nur Involutionsformen. Von den übrigen Organen waren bei Mäusen und Ratten die Lunge und Leber durch Gehalt an zahlreichen Parasiten ausgezeichnet.

Die Frage der erworbenen Immunität nach Infektion mit Tryp. gambiense lassen wir unentschieden mangels hinreichender Beobachtungen. Erbliche Immunität wurde nicht beobachtet. Im allgemeinen zeigten die immunisatorischen Vorgänge im Tierkörper gegen Tryp. gambiense große Ähnlichkeit mit den Abwehrmaßregeln des Tierkörpers gegen bakterielle Infektion.

Tierversuchsliste

Mäuse — Ratten — Katzen — Kaninchen — Affen — Meerschweine.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinung	Sektionsbefund
							Mäuse. Stamm K.	
K 18 1 Fleck	5	22. 9. 04	K 8 (Ratte) 1 ccm ip.	pos. erst 26. 1. 05	1. 8. 05	312 Tage	Blutbefund wechselnd. Ende Juli ††† Dyspnöe.	L. Cornealtrübung. R. Pneumonie. Leber stark vergrößert, hyperämisch, Milz 2,8/0,8. Mesenterialdrüsen in milzähnliches Organ umgewandelt. Alle Lymphdrüsen stark vergrößert. Organausstriche: l. Lunge Tryp. †††, r. Lunge nur vereinzelte Par.
K 18 3 Fleck	5	22. 9. 04	K 8 (Ratte) 1 ccm ip.	—	29. 11. 04	68 Tage	War erst kurz vor dem Tode positiv.	s. Situspräparat (Tafel II, Fig. 2).
K 36 3 Fleck	7	19. 1. 05	K 24 2 Fleck 1 ccm sc.	4 Tage	22. 2. 05	Tötung	Stets positiv. Seit 4./2. sehr starke Infektion.	Sämtliche Lymphdrüsen stark vergrößert. Fettleber. Milz reicht bis zum r. Rippenbogen.
K 41 3 Fleck	8 (II)	22. 2. 05	K 36 3 Fleck 3 ccm ip.	1 Tag	4. 4. 05	41 Tage	Stets positiv.	Drüsen und Milz stark vergrößert. Leber, Nieren obs.
K 42 1 Fleck	9 (III)	27. 2. 05	K 41 1 ccm sc.	2 Tage	17. 7. 05	140 Tage	Befund wechselnd, gegen Ende †††. Tier morgens noch ohne sichtbare Krankheitserscheinungen, abgesehen von stark erweitertem Abdomen, liegt mittags plötzlich in Agone. Tod tritt sehr schnell ein.	Bauchhöhle von teils flüssigem, teils geronnenem Blut angefüllt. Milz zeigt an der der Wirbelsäule zugekehrten Fläche eine kleine Rupturstelle. Maße 4,2 1,6/0,8, Gewicht 2,4 g. Lymphdrüsen stark vergrößert.
K 99 1 Fleck	10 (IV)	7. 4. 06	K 95 2 Fleck 1 ccm ip.	9 Tage	22. 5. 06	55 Tage	Befund wechselnd.	Leber vergrößert, fettig degeneriert. Milz 3,1/1,1.
K 99 2 Fleck	10 (IV)	7. 4. 06	K 95 2 Fleck 1 ccm ip.	9 Tage	16. 6. 06	Tötung da krk.	Blutbefund war wechselnd. Krankheitserscheinungen: gesträubte Haare, große Schwäche.	Milz 2,1/0,7. Leber von graugelblicher Farbe, atrophisch. Nieren blaß, zeigen trübe Schwellung. Urin eiweißhaltig.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
K 101 2 Fleck	10 (IV)	19. 4. 06	K 95 2 Fleck 1 ccm sc.	—	26. 7. 06	98 Tage	Positiv erst 3./7., dann Befund stets positiv, vor Tod starke Infektion.	Cornealtrübung r. Anasarka. Herz groß. Lungen gebläht und ödematös. Leber fettig degeneriert. Nieren gesprenkelt. Drüsen stark vergrößert. Milz 3,5/0.9.
							Mäuse. Stamm U.	
U 44	7	14. 3. 06	U 38 3 Fleck 1 ccm ip.	1 Tag	26. 3. 06	12 Tage	Stets positiv. Infektion vor dem Tode †††	Drüsen stark vergrößert. Milz 2,7/0,9.
U 63 2 Fleck	9 (III)	2. 6. 06	U 54 1 ccm sc.	8 Tage	7. 7. 06	35 Tage	Blutbefund wechselnd.	Sämtliche Drüsen vergrößert, Leistendrüsen linsengroß, Milz 2/0,5. Fettleber.
U 68	11 (V)	26. 6. 06	U 67 1 ccm ip.	1 Tag	14. 8. 06	49 Tage	Blutbefund wechselnd.	Drüsen sämtlich vergrößert. Milz 2,2/1. Pleuraexsudat. Ascites.
U 72	12 (VI)	14. 7. 06	U 68 1 ccm ip.	1 Tag	28. 7. 06	14 Tage	Blutbefund wechselnd.	Drüsen vergrößert. Milz 3/0,8. Ascites. Nephritis. Stauungsleber.
U 77 1 Fleck	13 (VII)	8. 8. 06	U 74 1 Fleck 1 ccm ip.	1 Tag	12. 8. 06	4 Tage	Blutbefund wechselnd.	Lungen zeigen stecknadelkopfgroße Blutungen. Drüsen vergrößert. Milz 2/0.6. Fettleber.
							Ratten. Stamm K.	
K 1 3 Fleck	1	26. 3. 04	Venenblut Fall K 1 ccm ip.	22 Tage	27. 5. 04	Tötung	Blutbefund wechselnd, vor dem Tode stark positiv.	Drüsen stark vergrößert. Milz 6/1,5/1, wiegt 4,0 g. Leber hyperämisch.
K 33 3 Fleck	6 (VI)	20. 12. 04	K 17 2 Fleck 2 ccm ip.	15 Tage	24. 1. 05	Tötung	Blutbefund wechselnd.	Drüsen vergrößert. Milz 7,5/1,6. Nierenentzündung. Leber vergrößert, hyperämisch.
K 34 2 Fleck	7 (VII)	4. 1. 05	K 24 2 ccm ip.	3 Tage	10. 1. 05	Tötung	Stets positiv.	Drüsen vergrößert. Milz stark vergrößert. Beginnende fettige Degeneration der Leber. In den Lungen kleine Blutungen.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
K 56 1 Fleck	12 (II)	14. 4. 05	K 53 1 Fleck $^1/_2$ ccm ip.	11 Tage	30. 6. 05	Tötung	Blutbefund wechselnd.	Drüsen vergrößert. Milz 5/1,8/0,6. Leber vergrößert.
K 91 1 Fleck	12 (III)	3. 3. 06	K 88 1 Fleck 2 ccm ip.	4 Tage	30. 3. 06	Tötung	Stets positiv, vor Tötung sehr starke Infektion. Trypanosomen lassen 2 Formznetände erkennen.	Drüsen vergrößort. Milz 5,6/1,7. Leber, Nieren byperämisch. Lungen stark pigmentiert.
K 121	14	15. 8. 06	K 66 1 Fleck (Meerschw.) 2 ccm ip.	8 Tage	31. 8. 06	—	Blutbefund zeigt stets nur spärliche Parasiten, dagegen Poikilozyten, Mikro- und Makrozyten. Hb. 50%.	Drüsen und Milz kaum vergrößert. Übrige Organe blaß, obne makroskopischen Krankheitebefund.

Ratten. Stamm U.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
U 2 2 Fleck	1	12. 8. 04	Venenblut Fall U 2 ccm ip.	33 Tage	9. 1. 05	Tod durch Sekundärinfekt.	Blutbefund wechselnd.	Drüsen vergrößert. hämorrbagisch. Milz 3,5 cm lang. Fettleber. Pneumonie der linken Lunge; einzelne hämorrhagische Infarkte.
U 12 2 Fleck	3 (II)	20. 1. 05	U 10 1 Fleck 1 ccm ip. ††† inf.	8 Tage	6. 6. 05	136 Tage	Blutbefund wechselnd.	Drüsen sämtlicb vergrößert. Milz 4,5/2,1/0,3. Fettleber.
U 15 1 Fleck	4 (III)	—	U 12 2 Fleck 2 ccm ip.	—	11. 8. 05	195 Tage	Blutbefund nur einmal positiv am 3./3. Anfang Juli Änderung d. Blutbildes: Mikro-, Makrozyten, Poikilozyten, Normoblasten, Megaloblasten. Anf. Anguet Hb.-Gehalt 10%. Apathie.	Hochgradige Abmagerung. Drüsen mäßig vergrößert. Milz 3,3/0,8. Alle Organe sehr blaß. Leber vergrößert, von gelbweißer Farbe. Herz vergrößert, zeigt wie die Lungen Ekchymosen. Gehirnödem. Knochenmark sehr blaß, weich, ohne Parasitenbefund.
U 36	5 (IV)	13. 12. 05	U 29 2 ccm sc.	—	9. 3. 06	Tötung	Blutbefund wechselnd.	Alle Drüsen vergrößert. Milz 4,5/0,9/0,5. Beide Nieren vergrößert, sehr blaß.
U 42	6 (V)	9. 3. 06	U 36 2 ccm ip.	4 Tage	19. 4. 06	41 Tage	Stets positiv. 19./4. Tier macbt sohwerkranken Eindruck, schwankt.	Sämtliche Drüsen, besonders die Retroperitonealdrüsen stark vergrößert. Milz 3/0,7. Leber vergrößert. Knochenmark dunkelrot, fast flüssig.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
U 45 2 Fleck	7 (VI)	4. 4. 06	U 42 1 Fleck 2 ccm ip †† inf.	1 Tag	24. 4. 06	20 Tage	Blutbefund wechselnd. 23./4. Tier macht kranken Eindruck.	Sämtl. Drüsen vergrößert. Milz 6,5/2,2/1,0. Leber vergrößert, zeigt fettige Degeneration, wiegt 8,0 g.
U 48	7 (VI)	19. 4. 06	U 42 1 Fleck 1 ccm ip.	—	23. 6. 06	65 Tage	Blutbefund wechselnd.	Drüsen vergrößert. Milz 3,2/0,7. Fettleber. Lungenödem.
U 48 2 Fleck	7 (VI)	19. 4. 06	U 42 1 Fleck 1 ccm ip.	—	14. 5. 06.	25 Tage	Vom 1./5. nb stets positiv. 14./5. Tier liegt auf der Seite mit stark. Dyspnöe. Blutbefund †††.	Alle Drüsen, besonders Axillardrüsen, stark vergrößert. Milz 3,5/1,0. Leber vergrößert. Lungenödem. Organe sehr anämisch, große Thymus. Organausstriche: Lunge, Leber und Drüsen sehr reichlich infiziert, zahlreiche Teilungsformen.
U 55 2 Fleck	9 (VIII)	3. 5. 06	U 52 2 ccm ip.	—	18. 5. 06	15 Tage	Blutbefund wechselnd.	Fettpolster erhalten. Starke Fettablagerung in der Bauchhöhle. Drüsen vergrößert. Milz 5,8/1,3.
U 57	11 (X)	12. 5. 06	U 56 1 Fleck 2 ccm ip.	1 Tag	13. 8. 06	93 Tage	Blutbefund wechselnd.	Drüsen vergrößert. Milz 5,3/1,4. Leber vergrößert, hämorrhagisch. In Lungen hämorrhagische Infarkte.
U 62 1 Fleck	13 (XII)	29. 5. 06	U 59 1 Fleck 2 ccm sc.	9 Tage	29. 6. 06	31 Tage	Vom 7./6. ab stets positiv.	Sämtliche Drüsen stark vergrößert. Thymus und Thyreoidea groß. Milz 8,5/2,5. Leber hyperämisch, vergrößert. Nieren hyperämisch. Albuminurie. Lungenödem. Knochenmark sehr weich.
U 76	18 (XVII)	5. 8. 06	U 75 2 ccm ip.	1 Tag	4. 9. 06	Tötung	Blutbefund wechselnd. Vom 2./9. nb †††.	Drüsen vergrößert. Allenthalben starke Fettentwicklung. Milz 6/1,6. Leber vergrößert, hyperämisch.
				Katzen. Stamm K.				
K 12a	4	2. 9. 04	K 12 2 Fleck 5 ccm sc.	18 Tage	24. 9. 04	22 Tage	Blutbefund vom 20./9. ab stets positiv.	Brustorgane o. B. Drüsen, oberflächliche und tiefe, etwas vergrößert. Milz 7,3/1,9/0,9 cm. Nieren groß: 3/1,2/1,1 cm, sonst ohne makrosk. Befund. Im Herzblut zahlreiche Trypanosomen. Im Milzausstrich keine Parasiten.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
				Katzen. Stamm U.				
U 50	7	21. 4. 06	K 42 1 Fleck 10 ccm ip.	9 Tage	lebt	—	Blutbefund wechselnd. Krankheitserscheinungen außer Haarausfall nicht beobachtet.	
U 60	8 (II)	19. 5. 06	U 50 5 ccm ip.	7 Tage	12. 6. 06	24 Tage	Blutbefund stets positiv.	Mäßige Abmagerung. Drüsen sämtlich vergrößert. Milz 7/2,2 cm. In den Lungen pneumonische Herde, pleuritische Verklebungen.
				Kaninchen. Stamm K.				
K 37 a	7	30. 1. 05	K III (Affe) 4 ccm ip.	10 Tage	14. 2. 05	Tötung durch Entblutung	Blutbefund stets positiv, aber in jedem Präparat nur 1 bis 2 Trypanosomen.	Drüsen und Milz mäßig vergrößert. Übrige Organe nicht verändert. Im Knochenmark, welches himbeerfarben und sehr weich, wimmelt es von Parasiten, 20-30 pro Gesichtsfeld.
K 37 a 1 Fleck	7	30. 1. 05	K III (Affe) 4 ccm ip.	10 Tage	21. 2. 05	22 Tage	Blutbefund wechselnd. NB. Die Sektion fand erst mehrere Stunden post mortem statt.	Starke Abmagerung. Leber und Milz vergrößert, letztere 6 cm lang. Drüsen nicht vergrößert. Das Knochenmark enthielt Parasiten, die aber in Involution begriffen.
K 40	8 (II)	14. 2. 05	K 37 a 5 ccm ip.	10 Tage	3. 3. 05	17 Tage	Blutbefund wechselnd.	Abmagerung. Peritonealexsudat. Milz 7 cm lang. Im Knochenmark zahlreiche dicke, intensiv gefärbte Granula, keine Parasiten.
K 46	9 (III)	13. 3. 05	K 40 1 Fleck 3 ccm ip.	10 Tage	26. 3. 05	13 Tage	Tier war vom 23./3. ab stets positiv, teilweise gut infiziert. 26./3. morgens: Tier liegt auf der Seite, zeigt starke Dyspnöe. Blut wässrig, Hb.-Gehalt 40%. Gegen Mittag Krämpfe.	Etwas abgemagert. Milz mäßig vergrößert. Drüsen nicht vergrößert. Knochenmark ohne Parasitenbefund. Leberausstrich positiv.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
K 61	10 (IV)	26. 4. 05	K 45 3 Fleck 8 ccm ip.	8 Tage	11. 9. 05	138 Tage	Befund wechselnd. Fieber.	Äußerste Abmagerung. Starker Haarausfall. R. Hoden zur Hälfte nekrotisch. Drüsen vergrößert. Milz 7/1,3 cm. Nieren cyanotisch indnriert. Knochenmark von dnnkelroter Farbe.
K 65	12 (VI) Re-infektion	19. 5. 05 3. 3. 06	K 64 6 ccm ip. K 88 1 Fleck (Ratte) 5 ccm ip.	—	1. 5. 06	346 Tage	Blutbefund positiv nur am 18./9. 05.	Fettpolster erhalten. Fettansammlnng in der Bauchhöhle. Lungenödem. Gelbliches Perikardialexsudat ca. 10 ccm. Drüsen mäßig vergrößert. Milz 7/1,5/1. Leber vergrößert. Nieren vergrößert (4,5/3/2), zeigen trübe Schwellnng. Am linken Auge diffuse Cornealtrübung.
K 70	13	30. 6. 05	K 56 3 Fleck (Ratte) 2 ccm ip.	10 Tage	18. 9. 06	80 Tage	Blutbefund wechselnd. 22./7. Haarausfall. 24./7. Auftreten dicker Granula in den polynecleären Pseudoeosinophilen.	Starker Haaransfall. Abmagerung. Drüsen wenig vergrößert. In den Lnngen mehrere pnenmonische Herde. Milz 6/0,8. Leber hyperämisch.
K 98 1 Fleck	13	31. 3. 06	K 91 1 Fleck (Ratte) 10 ccm ip.	6 Tage	25. 4. 06	25 Tage	Blutbefund wechselnd. Fieber.	Haarschwund an Kopf nnd Rücken. Starke Abmagerung. Poritoneal- und Perikardialexsudat. Drüsen kaum vergrößert. Milz 5,2/07. Herz und Leber vergrößert.

Kaninchen. Stamm U.

a) Positive Tiere.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
U 25	3	29. 6. 05	U 11 1 Fleck (Ratte) †††inf. 2 ccm ip.	10 Tage	16. 7. 05	17 Tage	Blutbefund wechselnd.	Starke Abmagerung. Drüsen wenig vergrößert. Milz 4,2/0,5. In der Leber zahlreiche Coccidienknotea.
U 30	6	14. 8. 05	U IV (Affe) 5 ccm ip.	15 Tage	14. 9. 05	31 Tage	Vom 29./8. ab stets positiv.	Starke Abmagerung. Drüsen wenig, Milz ziemlich stark vergrößert. Leber ebenfalls vergrößert, enthält anch Coccidienknoten.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
U 49	7	21. 4. 06	U 42 1 Fleck (Ratte) 5 ccm ip.	10 Tage	29. 5. 06	38 Tage	Blutbefund wechselnd. S. Kurve 2 auf S. 60.	Drüsen vergrößert. Milz 6,5/0,8. Leber vergrößert, enthält Coccidienknoten. Peritonealexsudat trüb-serös. Lungenödem. Knochenmark rötlich, weich.
U 58	8 (II)	18. 5. 06	U 49 5 ccm ip.	11 Tage	5. 6. 06	Tötung	Blutbefund wechselnd. Seit Anfang Juni auffällige Mattigkeit und Schlaffheit. Ohrvene entleert bei Stich nur wenige Tropfen wässrigen Blutes. Von den übrigen Organausstrichen zeigt Rippenmark u. Leber spärliche Parasiten, Gehirn und Thymus neg. Befund.	Drüsen wenig vergrößert. Milz 6,4/1,0. Herzbeutel- und Peritonealflüssigkeit vermehrt. Knochenmark blaßrosa, weich. enthält pro Gesichtsfeld 3-4 Parasiten.
U 64	9 (III)	5. 6. 06	U 58 5 ccm ip.	6 Tage	25. 7. 06	Tötung	Blutbefund wechselnd. 23./7. diffuse Trübung der l. Cornea, weißliches Exsudat in der vorderen Augenkammer. Ödem der Kopfhaut und der Ohren.	Herdförmige Ödeme der Ohren und der Kopfhaut, besonders des Oberkiefers. Die Cornea trüb. Haarschwund. Drüsen vergrößert. Milz 5,5/1,3 cm. Knochenmark sehr weich. Übrige Organe o. B. Im frischen Präparat werden untersucht: Blut, Knochenmark, Perikardial- und Peritonealexsudat, Kammerwasser und Drüsenzupfpräparat, sämtlich mit negativem Erfolg.
U 73	10 (IV)	19. 7. 06	U 64 5 ccm ip.	12 Tage	1. 9. 06	Tötung	Blutbefund wechselnd. Tier sehr ruhig, fast apathisch. Mitte August Rhinitis, Conjunctivitis. Ende August Ödeme der Kopfhaut und der Ohren. Ödemflüssigkeit enthält Trypanosomen, Conjunctival- und Nasensekret negativ.	Ödeme der Kopfhaut und der Ohren. Rhinitis, Conjunctivitis. Drüsen mäßig vergrößert. Milz 7/1,0 cm. Leber groß, hyperämisch. Knochenmark sehr weich.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
							b) Negative Tiere.	
U 35	5	13. 12. 05	U 29 4 Fleck 1 ccm ip.	—	24. 3. 06	101 Tage	Blutbefund stets negativ. Mitte März Haarausfall, Rhinitis, Dyspnöe.	Hautödem; starke Abmagerung. Drüsen mäßig, Milz stark vergrößert. Leber vergrößert, hyperämisch. Perikardialflüssigkeit vermehrt, klar. Knochenmark ohne Befund.
	1. Reinfektion	17. 2. 06	U 34 3 Fleck 10 ccm ip.					
	2. Reinfektion	9. 3. 06	U 36 5 ccm ip.					
U 58 1 Fleck	8 (II)	18. 5. 06	U 49 5 ccm sc.	—	30. 5. 06	12 Tage	Bluthefund stets negativ. Außer Abmagerung keine Krankheitserscheinungen.	Starke Abmagerung. Drüsen mäßig vergrößert. Milz 3,2/0,4 cm. Trübseröses Peritonealexsudat. Leber enthält Coccidienknoten. Organausstriche ohne Parasitenbefunde.
U 65	9 (III)	5. 6. 06	U 58 10 ccm ip.	—	27. 7. 06	Tötung	Bluthefund stets negativ. 23./7. r. Hoden geschwollen, zur Hälfte gangränös, r. Supraorbitalgegend geschwollen.	Ödem der Kopfhaut. Drüsen vergrößert. R. Hoden zur Hälfte gangränös, l. geschwollen. Milz 5,5/1,3 cm. Starke Fettablagerung in der Bauchhöhle. Übrige Organe o. B.
							Affen. Stamm K.	
K	2	20. 4. 04	K 1 Fleck (Ratte) 1½ ccm sc.	29 Tag	16. 7. 04	Tod durch Trauma	Bluthefund stets positiv. Parasitenzahl wechselnd. Der Tod des Tieres wurde durch eine beim Einfangen entstandene Milzruptur herbeigeführt.	Abgesehen von dem durch das Trauma verursachten starken Bluterguß in die Bauchhöhle: Starke Vergrößerung sämtl. Lymphdrüsen, besonders der Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen. Das kleine Becken war mit fast haselnußgroßen Drüsen gleichsam austapeziert. In den Leistendrüsen kleine Hämorrhagien. Milz 5/1,8/1,7 cm. Gewebe brüchig, Follikel deutlich, Pulpa weich. Leber blaß, Läppchenzeichnung nicht deutlich, einzelne Stellen hyperämisch. Im r. Unterlappen der Lunge eine etwa zehnpfennigstückgroße derbe Infiltration. Übrige Organe ohne makroskopisch-pathologischen Befund.
Kontrolltiere:								
	K I	21. 5. 04	Infektionsergebnis positiv.					

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
K I	3 (II)	21. 5. 04	K 2 ccm sc.	12 Tage	28. 2. 05	Tod durch Sekundärinfektion	Blutbefund vom 21./5. bis 20. 8. wechselnd, jedoch Intervalle negativer Befunde immer längor, 20./8. letzter positiver Blutbefund. Voo da ab Blut stets negativ unter stetig zunehmender Vermehrung der großen Mononucleären und Lymphozyten. Eine am 10./1. 05 vorgenommene Reinfektion von K 34, 2 Fleck, (7 ccm sc.) blieb ohne Erfolg. Einige Tage vor dem Tode Erkrankung mit Durchfall. Abmagerung, Freßunlust. Die Stühle sind dünn, breiig, mit geringen Schleimbeimengungen.	Starke Abmagerung. Samtliche Drüsen, besonders Mosenterialdrüsen vergrößert. Milz 5,5 3,0/0.5 cm, von derber Konsistenz. Leber vergrößert, wiegt 122 g. Die untere Hälfte des Dickdarms zeigt zahlroiche kleine, z. T. konfluicrende Geschwüre. Die Schleimhaut ist teilweise nekrotisch, zeigt grünspanartige Färbung. Knochenmark dunkelbraunrot, sehr weich.
Kontrolltiere:								
2 Ratten	K 30	19. 12. 04	Infektionsergebnis negativ.					
3 Ratten	K 44	28. 2. 05	Infektionsergebnis negativ.					
K II	5	22. 9. 04	K 8 (Ratte) 5 ccm sc.	21 Tage	12. 7. 05	Tod durch Sekundärinfektion	Blutbefund wechselnd, Parasiten jedoch stets spärlich. Da Ende Oktobor Blut negativ, Reinfektion am 1./11. 04 von K 23, 1 Fleck (5 ccm sc.). Blut bleibt jedoch negativ. Vermehrung der großen Mononucleären und Lymphozyten. Auch die 2. Reinfektion am 14./1. 05 von K III (7 ccm sc.) bleibt erfolglos. Trotz des negativen Blutbefundes werden noch Krankheitserscheinungen beobachtet: so trat am 3./5. 05 ein ziemlich starkes Ödem der Lippen- und Halsteile auf, in dessen Flüssigkeit jedoch Parasiten auch nicht gefunden wurden. Die mit Blut bzw. Ödemflüssigkeit infizierten Kontrolltiere K 63 und 63a blieben ebenfalls negativ. Ende Juni Erkraokung mit Durchfällen.	Starke Abmagerung. Axillar- und Leistendrüsen vergrößert. Milz 3,6/1,6 0,6 derb. Leber nicht vergrößert, o. B. Nieren sehr blaß, Rinde verbreitert. Grenze zwischen Mark und Rinde nicht deutlich. Dickdarmschleimhaut stark geschwollen. Einzolne kleine Geschwüre. Im Stuhl zahlroiche Amöben, der Amoeba coli ähnlich. Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen vergrößert. Brustorgane o. B. Lumbalflüssigkeit klar, Parasitenbefund negativ.
Kontrolltiere:								
4 Ratten	K 23	13. 10. 04	Infektionsergebnis positiv.					
2 Ratten	K 31	19. 12. 04	Infektionsergebnis negativ.					
3 Mäuse	K 63	3. 5. 05	Infektionsergebnis negativ. Infektion mit Ödemflüssigkeit.					
	K 63a	3. 5. 05						

Nr.	Nr. d. Passage, homogone in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
K III	6	20. 12. 04	K 17 5 ccm sc.	21 Tage	14. z. 15. 4. 05	Tod durch Sekundärinfektion	Blutbefund mit wenigen Ausnahmen positiv bis 16./2., von da ab negativ. Ende März zunehmende Abmagerung, Apathie und Freßunlust. Tod in der Nacht vom 14. zum 15./4. 05.	Allgemeine Tuberkulose der Lungen und des Darmes. Pleuritis, Perikarditis, Fettleber. Cyanotische Induration der Nieren und der Milz. Sämtliche Organausstrichpräparate waren bez. Trypanosomen negativ.
Kontrolltiere:								
2 Kaninchen	K 37 a	30. 1. 05	Infektionsergebnis positiv.					
4 Ratten	K 51	4. 4. 05	Infektionsergebnis negativ.					
4 Ratten	K 52	4. 4. 05	Infektionsergebnis negativ.					
2 Mäuse	K 58	15. 4. 05	*Infektionsergebnis negativ.					
2 Ratten	K 59	15. 4. 05	*Infektionsergebnis positiv.					
K IV	12	19. 4. 05	K 53 1 Fleck 4 ccm sc.	8 Tage	29. 8. 06	—	Blutbefund wechselnd, Perioden der Latenz jedoch immer länger. Ende Mai starke Infektion, Anämie (40% Hb.-Gehalt). Anfang Juni erholt er sich jedoch sichtlich. Gleichzeitig im peripheren Blut zahlreiche Normoblasten u. Chromatin-Einschlüsse der Lymphozyten und großen Mononucleären. Letzter positiver Befund 18./8. 05.	Starke Abmagerung. In den serösen Höhlen keine freie Flüssigkeit. Drüsen der Gelenkbeugen mäßig, des Mesenteriums stark vergrößert. Milz 4/1,6 cm. Fettleber. Der ganze Dickdarm zeigt hochgradige Schwellung der Schleimhaut. Knochenmark von braunroter Farbe, weich, breiig. Übrige Organe o. B. Alle Organe sind im Tupfpräparat frei von Parasiten.
Kontrolltiere:								
2 Mäuse	K 79	25. 10. 05	Infektionsergebnis negativ.					
2 Ratten	K 80	25. 10. 05	Infektionsergebnis negativ.					

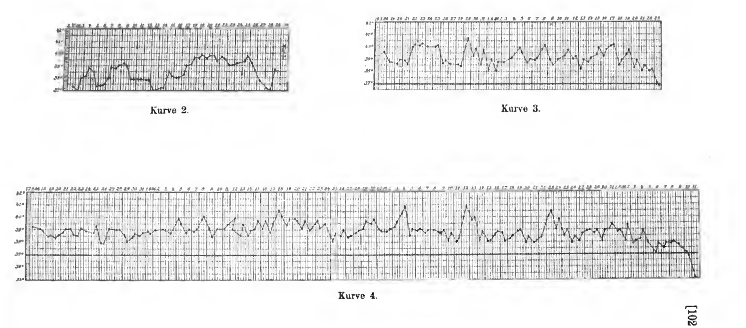
* Infektion mit einer Aufschwemmung von Knochenmark in NaCl-Lösung.

Der Affe erholt sich von da ab völlig und zeigte nie mehr Parasiten im Blut. Eine 1. Reinfektion vom 10./2. 06 von K VI (5 ccm sc.) und eine 2. vom 31./3. 06 von K 91, 1 Fleck (10 ccm sc.) blieben ohne Resultat. Prozentuale Verteilung der Leukozyten 17./4. 06: Polynucl. Neutroph.-L. 31%, Eosinophile L. 1%, Lymphozyten 43%, Große Mononucleäre 22%, Übergangsformen 3%. Erkrankung am 24./8. 06 mit Durchfällen.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
K V	13 (II)	1. 5. 05	K IV 5 ccm sc.	8 Tage	5. 6. 05	Tod durch Sekundärinfektion	Blutbefund wechselnd. 2./6. Erkrankung mit heftigem Durchfall.	Mäßige Abmagerung. Mäßige Schwellung der Axillar- und Leistendrüsen. In den serösen Höhlen keine freie Flüssigkeit. Milz 5/2/1 cm. Leber, Nieren o. B. Die ganze Dickdarmschleimhaut zeigt Schwellung und Rötung. Benachbarte Drüsen stark geschwollen. Herz, Lungen, Gehirn o. B. Knochenmark dunkelrot, sehr weich.
K VI Cercopithecus callitrichus	10	26. 10. 05	K 42 2 Fleck (Maus) 5 ccm sc.	14 Tage	25. 5. 06	211 Tage	Blutbefund wechselnd. 5./1. 06 morgens schwankender Gang, mittags Krämpfe mit Beugekontrakturen. Nach Einlauf Besserung. März, April zunehmende Abmagerung. Husten. Blutbefund 17. 4. 06 betr. Leukozytenverteilung: Polynucleäre Neutrophile L. 13% Eosinophile 1% Lymphozyten 71% Große Mononucleäre 14% Übergangsformen 1% Mai zunehmende Macies, Husten, Schwäche. 23. 5. Krämpfe. 24. 5. Tier sitzt mit geschlossenen Augen da, aber nicht deutliche Somnolenz, eher Zeichen der hochgradigen Schwäche. Tod 25./5. 06. S. Kurve 3 auf S. 60.	Äußerste Abmagerung. Rhinitis. Stomatitis. Alle Drüsen sehr stark vergrößert, z. T. hämorrhagisch. Geringes Peritonealexsudat. Milz 4.6/2,8 2. Leber hyperämisch. Herz, Lungen, Nieren o. B. Knochenmark dunkelrot, fast flüssig. Gehirn ohne makroskopischen Befund. Ventrikelflüssigkeit nicht vermehrt.

Kontrolltiere:

4 Mäuse	K 83	11. 12. 05	Infektionsergebnis negativ.
1 Kaninchen	K 84	11. 12. 05	Infektionsergebnis positiv.
4 Mäuse	K 85	9. 1. 06	Infektionsergebnis positiv.
3 Ratten	K 89	10. 2. 06	Infektionsergebnis positiv.



Kurve 2.

Kurve 3.

Kurve 4.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
K VII Macacus rhesus	11 (II)	16. 5. 06	K VI 6 ccm sc.	8 Tage	11. 8. 06	87 Tage	Blutbefund im Juni stets positiv, später wechselnd. Seit Mitte Juni Husten. 30./7. Ödem der Augenlider, Lippen und Schamlippen. Tier macht kranken, sehr schwachen Eindruck. 11. 8. Tier wankt; aus dem Käfig genommen, legt es sich auf die Seite. Temperatur subnormal. Atmung ruhig. Zähneknirschen. Große Schwäche. Abends Tod. S. Kurve 4.	Äußerste Abmagerung. Axillar- und Leistendrüsen linsengroß, auf Querschnitt von grauer Farbe. In der Peritoneal- und Perikardialhöhle eine mäßige Menge gelblicher seröser Flüssigkeit. Leber vergrößert, fettig degeneriert. Milz 4 1,8 cm. Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen vergrößert. Herz, Lungen Nieren o. B. Knochenmark dunkelrot, weich. Gehirn zeigt auf der l. Occipitalhälfte kleine oberflächliche Ekchymosen. Im Gehirnquetschpräparat zahlreiche verfettete Endothelien.
K VIII Macacus rhesus	12 (III)	31. 5. 06	K VII 5 ccm sc.	9 Tage	14. 8. 06	61 Tage	Blutbefund wechselnd. Krankheitserscheinungen gering, Tod plötzlich. Leukozytenzählung 10./6. 06 ergibt: Polynucleäre Neutrophile 34 %, Lymphozyten 52 %, Große Mononucleäre 12 %, Übergangsformen 2 %	Fettpolster erhalten, besonders in der Bauchhöhle starke Fettablagerung. Fettleber. Milz 5 2,4 1 cm. Drüsen sämtlich stark vergrößert. Nieren haben gesprenkelte Oberfläche, Rinde und Mark geschieden. Herz, Lungen o. B. Blut wässrig. Gehirn ödematös, sonst o. B. Knochenmark stark erweicht.
K IX Macacus rhesus	13 (IV)	21. 6. 06	K VIII 5 ccm sc.	8 Tage	23. 8. 06	63 Tage	Blutbefund wechselnd. Krankheitserscheinungen und Tod wie bei K VIII.	Mäßige Abmagerung. Drüsen sämtlich stark vergrößert. Milz ebenso. Leber vergrößert, zeigt beginnende fettige Degeneration. Lungen, Herz, Nieren, Gehirn ohne makroskopischen Befund.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirts- und Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde. Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
				Affen. Stamm U.				
U I	1	12. 8. 04	inf. mit Lumbalflüssigkeit von Fall U 5 ccm ip.	33 Tage	24. 5. 05	285 Tage	Bluthefund wechselnd, vom 20./12. 04 ab negativ. Von da ab starke Vermehrung der großen Mononucleären. 10./1. 05: In jedem Gesichtsfeld 3-4 G. M.[1]) 19./5. 05 Erkrankung mit Durchfällen; in den dünnen Stühlen Blut und Schleim (Amöben, ähnl. der Amoeba coli). Hb.-Gehalt 90%. Temperatur 38,8°. 25./5. Dyspnöe. Temperatur 35,2°.	Abmagerung. Seröse Höhlen enthalten keine freie Flüssigkeit. Drüsen sämtlich stark vergrößert. Milz 5/2,5/0,7 cm, derb, cyanotische Induration. Leber vergrößert, zeigt fettige Degeneration. Dickdarm zeigt hochgradige Schwellung der Schleimhant, im Rektum einige Ulcera. Gehirn und übrige Organe ohne pathol. Befund. Knochenmark dunkelrot, fast flüssig, enthält noch vereinzelte Trypanosomen.
U II	3	20. 1. 05	U 10 1 Fleck 5 ccm sc.	12 Tage	5. 11. 05	Tod durch Sekundärinfektion	Bluthefund wechselnd. Keine deutlichen Krankheitserscheinungen. Ende Okt. starke Abmagerung. allgem. Macies.	Allgemeine Tuberkulose der Lungen und Bauchorgane.
U III	4 (II)	13. 4. 05	U II 2 ccm sc.	8 Tage	23. 5. 05	40 Tage	Bluthefund wechselnd, gegen Ende Parasiten zahlreich. 21./5. Affe macht kranken Eindruck. 22./5. das Tier sitzt mit vornübergebeugtem Kopf, Augen geschlossen, reagiert nicht auf Geräusche. Freßlust nicht gestört. Jedoch verfällt der Affe während des Fressens plötzlich in Schlaf. 23./5. Somnolenz hält an. Temperatur 34,8°. Hb.-Gehalt 20%. Blut schwer stillbar. Pupillen eng, reagieren auf Lichteinfall. Haltung (s. Tafel II, Fig. 1 u. 2). Abends Cheyne-Stokes. Tod 11.55 nachts.	Äußerste Abmagerung. Fettschwund. Sämtliche Drüsen vergrößert. Milz 5/2,7/1,0 cm, derb. Leber, Nieren ohne makroskopische Veränderung. Geringer Ascites. Im Epikard und Endokard vereinzelte Ekchymosen. Sonst Lungen. Herz o. B. Knochenmark dunkelrot, von geleeartiger Konsistenz. Gehirn stark ödematös, Windungen abgeflacht. Ventrikelflüssigkeit vermehrt, trübe. In der Lumbalflüssigkeit ließen sich keine Parasiten nachweisen. Herzblut, Knochenmark, Milz, Leber enthielten in Tupfpräparaten keine deutlichen Parasiten, jedoch häufig blane Scheiben mit 1 oder mehreren Chromatinkernen (? „amöboide Formen“).

[1]) Blut infizierte trotz negativen Befundes am 24./2. 05 noch U 14 mit positivem Erfolg.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund
U IV	5 (III)	23. 5. 05	U III 5 ccm sc.	8 Tage	11. 12. 05	171 Tage	Blutbefund wechselnd. Seit Juli zunehmende Vermehrung der großen Mononucleären. Krankheitserscheinungen gering. 11./12. Tier liegt morgens am Boden, zeigt Krämpfe. Arme und Hände in Beugestellung, Trismus. Auf Geräusche Zittern und vermehrte Krämpfe. Temp. 36,6°. Hb.-Gehalt 50%. Mittags Cheyne-Stokes.	Abmagerung. Fettschwund. Axillardrüsen stark vergrößert, hämorrhagisch. Alle übrigen Drüsen ebenfalls vergrößert. Peritonealhöhle ohne flüssigen Inhalt. Am Rand der Radix mesenterii zahlreiche gruppenweise stehende Ekchymosen, ebensolche in der Magenschleimhaut. Leber stark vergrößert, hyperämisch. Milz stark vergrößert, 5 2/1,0 cm. Nieren o. B. Gehirn zeigt über die ganze Konvexität zerstreut, zahlreiche kleine Blutaustritte. Ödem. Lumbalflüssigkeit klar. Übrige Organe o. B.
U V Cercopithecus sabacus	5	13. 12. 05	U 29 4 Fleck 10 ccm sc.	10 Tage	1. 5. 06	Tod infolge von Sekundärinfektion	Blutbefund wechselnd. Tier zeigt keine wesentlichen Krankheitsorscheinungen. 28./4. 06 Erkrankung mit Durchfällen, Stomatitis.	Abmagerung. Fettpolster fehlt. Zahnfleisch u. Mundschleimhaut stark geschwollen, teilweise geschwürig. Drüsen vergrößert, hämorrhagisch. Seröse Höhlen enthalten keine freie Flüssigkeit. Milz 6/3,8/1,8 cm. Leber vergrößert. Beide Organe zeigen stecknadelkopf- bis hanfkorngroße weißliche Herde. Dickdarmschleimhaut stark geschwollen. Lungenödem. Gehirn o. B. Im Knochenmark zahlreiche Phagozytosenstadien von Trypanosomen.
U VI Macacus rhesus	11	18. 5. 06	U 56 5 ccm sc.	7 Tage	24. 6. 06	37 Tage	Blutbefund wechselnd. 18./6 Blut wässrig. Hb.-Gehalt 20%. Große Schwäche, Tier taumelt, legt sich zeitweise hin. Husten. 19./6. Lähmung der hint. Extremitäten. Dyspnöe. 22./6. Ausgesproch. Somnolenz. Freßlust nicht vermindert (s. Tafel II, Fig. 4). Tier schläft wie M III während dem Fressen ein. Tod 24./6. ohne Krampferscheinung.	Geringe Fettpolster. Drüsen vergrößert, hämorrhagisch. Milz 6/2,0 cm. Leber vergrößert. Knochenmark dunkelrot, sehr weich. Gehirn: Windungen abgeflacht. Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit. Lumbalflüssigkeit etwas getrübt, enthält Trypanosomen. Auf der r. Hemisphäre kleine oberflächliche Blutungen. Übrige Organe o. B.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund bezw. Todesursache
U VII	12 (II)	8. 6. 06	U VI 5 ccm sc.	6 Tage	—	—	Blutbefund wechselnd. Seit Ende August Ödem der Halsteile.	

Meerschweine. Stamm K.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund bezw. Todesursache
K 11a	3	1. 8. 04	K 5a 1 Fleck 2 ccm ip.	—	4. 10. 04	—	Blutbefund stets negativ.	Sekundärinfektion
K 19a	5	22. 9. 04	K 8 5 ccm ip.	—	4. 10. 04	—	Blutbefund stets negativ.	Pneumonie.
K 26	6	15. 11. 04	K 17 3 Fleck 4 ccm ip.	—	Ausschaltung April 05		Blutbefund stets negativ.	
	Reinfektion	19. 1. 05	K 24 2 Fleck 5 ccm ip.	—	Ausschaltung April 05		Blutbefund stets negativ.	
K 26 1 Fleck	6	15. 11. 04	K 17 3 Fleck 4 ccm ip.	Reinfektion wie bei K 26	Ausschaltung April 05		Blutbefund stets negativ.	
K 26 2 Fleck	6	15. 11. 04	K 17 3 Fleck 4 ccm ip.	Reinfektion wie bei K 26	Ausschaltung April 05		Blutbefund stets negativ.	
K 26 3 Fleck	6	15. 11. 04	K 17 3 Fleck 4 ccm ip.	Reinfektion wie bei K 26	Ausschaltung April 05		Blutbefund stets negativ.	
K 37 b	7	30. 1. 05	K III 3 ccm ip.	—	26. 2. 05	—	Blutbefund stets negativ.	Todesursache unbekannt.
K 37 b 1 Fleck	7	30. 1. 05	K III 3 ccm ip.	—	13. 2. 05	—	Blutbefund stets negativ.	Sekundärinfektion.

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund bezw. Todesursache
K 39	8	14. 2. 05	K 37a 3 ccm ip.	—	27. 2. 05	—	Blutbefund stets negativ.	Befund makrosk. negativ. Auch sämtliche Organausstriche negativ.
K 39 1 Fleck	8	14. 2. 05	K 37a 3 ccm ip.	—	21. 3. 05	—	Blutbefund stets negativ.	Sekundärinfektion.
K 93	12	3. 3. 06	K 88 1 Fleck 3 ccm ip.	Abortivinf. am 2. Tag	lebt	—	Blutbefund stets negativ.	
	1. Reinfektion	17. 3. 06	K 71 1 Fleck 5 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
	2. Reinfektion	20. 6. 06	K 87 2 Fleck 5 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
	3. Reinfektion	20. 8. 06	K 118 2 Fleck 5 ccm ip.	10 Tage nach d. 3. Reinfekt.	—	—	1. positiver Befund 30./8., seitdem stets positiv. Krankheitserscheinungen nicht beobachtet.	
K 112	12	20. 6. 06	K 87 2 Fleck 5 ccm ip.	Abortivinf. am 3. Tag	7. 7. 06	—	Blutbefund stets negativ.	Sekundärinfektion.
	1. Reinfektion	27. 6. 06	K 102 3 Fleck 5 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
	2. Reinfektion	6. 7. 06	K 87 4 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
K 66	13	30. 5. 05	K IV 3 ccm ip.	Abortivinf. am 1. Tag	lebt	—	Blutbefund stets negativ.	

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund bezw. Todesursache
K 66	1. Reinfektion	3. 3. 06	K 88 1 Fleck 3 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
	2. Reinfektion	20. 6. 06	K 87 2 Fleck 5 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
	3. Reinfektion	20. 8. 06	K 118 2 Fleck 5 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
K 66 1 Fleck	13	30. 5. 05	K IV 4 ccm ip.	Abortivinf. am 1. Tag	15. 8. 06	gerechnet von der 3. Inf. 152 Tage	Blutbefund stets negativ.	Starke Abmagerung. Abseeß an der r. Wange. Geringe Exsudation in den serösen Höhlen. Leber stark hyperämisch. Gewebe brüchig. Milz 2,7/1,3 cm. Drüsen, oberflächliche und tiefe, stark vergrößert. Nieren gesprenkelt. Urin eiweißhaltig. Knocheamark sehr weich.
	1. Reinfektion	3. 3. 06	K 88 1 Fleck 3 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
	2. Reinfektion	17. 3. 06	K 71 1 Fleck 5 ccm ip.	73 Tage nach d. 2. Reinfekt.	—	—	29./5. 06 positiver Blutbefund, dann stets positiv. 23./7. Abmagerung. Cornealtrübung links.	
K 69	13	30. 6. 05	K 56 1 Fleck 2 ccm ip.	Abortivinf. am 3. Tag	lebt	—	Blutbefund stets negativ.	
	1. Reinfektion	3. 3. 06	K 88 1 Fleck 5 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
	2. Reinfektion	20. 6. 06	K 87 2 Fleck 5 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund bezw. Todesursache
K 69	3. Reinfektion	20. 8. 06	K 118 2 Fleck 5 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
K 113	14	21. 6. 06	K 66 1 Fleck 4 ccm ip.	Abortivinf. am 2. Tag	lebt	—	Blutbefund stets negativ.	
	1. Reinfektion	1. 8. 06	K 66 1 Fleck 4 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
	2. Reinfektion	20. 8. 06	K 114 4 Fleck 4 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
K 120	14	15. 8. 06	K 66 1 Fleck 4 ccm ip.	Abortivinfekt. am 2. Tag.	lebt	—	Blutbefund stets negativ.	
K 120 1 Fleck	14	15. 8. 06	K 66 1 Fleck 4 ccm ip.		lebt	—	Blutbefund stets negativ.	
K 120 2 Fleck	14	15. 8. 06	K 66 1 Fleck 4 ccm ip.		lebt	—	Blutbefund stets negativ.	
K 120 3 Fleck	14	15. 8. 06	K 66 1 Fleck 4 ccm ip.		lebt	—	Blutbefund stets negativ.	

Nr.	Nr. d. Passage, homogene in Klammern	Dat. d. Infekt.	Früheres Wirtstier u. Infektionsmodus	Inkubationsdauer	Tod	Krankheitsdauer	Untersuchungsbefunde, Krankheitserscheinungen	Sektionsbefund bezw. Todesursache
				Meerschweine. Stamm U.				
U 28	4	27. 7. 05	U 16 5 ccm ip.	Abortivinf. am 29./7.	14. 4. 06	—	Blutbefund stets negativ.	Septische Sekundärinfektion.
	1. Reinfektion	17. 2. 06	U 34 3 Fleck 5 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
	2. Reinfektion	9. 3. 06	U 36 5 ccm ip.	—	—	—	Blutbefund stets negativ.	
U 31	6	14. 8. 05	U IV 4 ccm ip.	—	14. 2. 06	—	Blutbefund stets negativ.	Sekundärinfektion.
U 43 8 Tage alt	7	14. 3. 06	U 38 1 Fleck 3 ccm ip.	Abortivinf. am 15./3.	21. 4. 06	—	Blutbefund stets negativ.	Sekundärinfektion.
U 70	9	27. 6. 06	U 54 5 ccm ip.	Abortivinf. am 29./6.	lebt	—	Blutbefund stets negativ.	
U 80	19	4. 9. 06	U 76 5 ccm ip.	Abortivinf. am 6./9.	lebt	—	Blutbefund stets negativ.	
U 80 1 Fleck	19	4. 9. 06	U 76 5 ccm ip.	Abortivinf. am 6./9.	lebt	—	Blutbefund stets negativ.	

Literaturverzeichnis.

1. Baldwin, The pathol. Anatomy of experim. Nagana. Journ. of infect. Diseases 1904, p. 544.
2. Bettencourt, La maladie du sommeil. Rapport presenté au Ministère de la Marine et des Colonies. Lissabon 1903.

3. Brnoe-Nabarro, Progress report on Sleeping sickness in Uganda, s. Reports of the Sleeping sicknes Commission No. I.
3. Bruce-Nabarro-Greig, Further report on Sleeping sickness in Uganda, s. Rep. of the Sleep sickn. comm. No. IV.
5. Brnmpt et Wurtz, Maladie du sommeil expérimentale chez les souris, rats, cobayes, lapins, marmottes et hérisson. Comptes rendus de la Soc. de Biol., t. 56, p. 567.
6. Dieselben, Maladie du sommeil expérim. chez les singes d'Asie et d'Afrique. ibidem.
7. Dieselben, Maladie du sommeil expér. chez les singes d'Amérique etc. ibidem.
8. Castellani, Presence of Trypanosomes in Sleeping sickness, s. Rep. of the Sleep. sickn. comm. No. I.
9. Derselbe, Adult Forms and Developmental Forms of the Tryp., found in Sleep. sickn., s. Rep. of the Sleep. sickn. comm. No. II.
10. Derselbe, Researches on the Etiology of Sleeping sickness. Journ. of trop Med. 1903, Juni.
11. van Durme, La Répartition des Trypanosomes dans les Organes. Archives de Parasitol. 1906, t. X., No. 2.
12. Dutton, Todd and Christy, Human Trypanosomiasis on the Congo. Public. of the Liverpool School of trop. Medicine mem. XIII.
13. Dntton, Preliminary note npon a trypanosome, occurring in the blood of men. Brit. Med. Journ. 1902, II. p. 881.
14. Dutton-Todd, First report of the Expedition to Senegambia 1902. Public. of the Liverp. Sch. of trop. Med. mem. XI.
15. Ehrlich-Lazarus, Die Anämie. I. Abteilung. Normale und patholog. Histologie des Blutes, s. Nothnagels Handbnch 1898.
16. Greig-Gray, Continuation Report on Sleep. sickn. in Uganda, s. Rep. of the Sleep. sickn. comm. No. VI.
17. Günther-Weber, Ein Fall von Trypanosomenkrankheit beim Menschen. Münchn. med. Wochenschr. 1904, p. 1044.
18. Halberstädter, Untersuchungen bei experim. Trypanosomenerkrankungen. Zentralblatt, Orig., Bd. 38, p. 525.
19. R. Koch, 3 Berichte über Küstenfieber. Archiv f. wissensch. Tierheilkunde, Bd. 30, 1904.
20. Laveran, Action du sérum humain sur quelques trypanosomes pathogenes. Comptes rendus de l'acad. d. Sciences 1904, p. 450.
21. Derselbe, Sur l'agent pathogène de la Trypanosomiase humaine. Comptes rendus de l'acad. d. Sciences 1904, p. 841.
21a. Derselbe, Sur trois virus de trypanosomiase humaine de provenance différentes. C. R. Acad. sciences t. CXLII, 1906, S. 1065 (Ref. Bullet. Pasteur 1906).
22. Laveran-Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases 1904.
23. Manson, Trypanosomiasis on the Congo. Journ. of trop. Med. 1903, p. 85.
24. Derselbe, A case of Trypanosomiasis in a European. Journ. of trop. Med. 1902, p. 330.
25. Marchand-Ledingham, Ztschr. f. Hygiene und Inf.-Krkht., t. 47, p. 1.
26. Martini, Untersuchungen über die Tsetsekrankheit zwecks Immunisierung v. Haustieren. Ztschr. f. Hyg. und Inf.-Krkht., t. 50, p. 1.
27. Mayer, Martin, Experimentelle Beiträge zur Trypanosomeninfektion. Ztschr. f. exper. Pathol. und Ther. 1905, Bd. 1.

28. Naborro-Greig, Further Observations on the Trypanosomiasis, s. Rep. of the Sleep. sickn. com. No. V.
29. Neporojinj-Jaknnoff, Zentralbl. Ref., t. 35, p. 467.
30. Nißle, Beobachtungen am Blut m. Tryp. geimpfter Tiere. Archiv f. Hygiene, t. 53, p. 195.
31. Derselbe, Blutparasiten und Erythrozytolyse. Archiv f. Hyg., t. 45, p. 343.
32. Nocht nnd Mayer, Trypanosomen als Krankbeitserreger, im Handb. d. pathol. Mikroorg. v. Kolle-Wassermann, 1. Ergänzungsband 1906.
33. Plimmer, Note on the effects, prodnced on rats by the trypanosoma of Gambia fever and Sleep. sickn. Proceed of the R. Soc., t. 74, No. 504.
34. v. Prowazek, Studien über Säugetiertrypanosomen. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, 1905, Bd. 22, 2. Heft.
35. Rabinowitsch-Kempner, Zentralbl. f. Bakt., t. 34, p. 804.
36. Rzentowsky, Ölfixierung der Blntausstriche. Berl. klin. Wochenschr. 1905, p. 279.
37. Sanerbeok, Z. Histologie d. Trypanosomiasis. Ztschr. f. Hyg. u. Inf.-Krkht., t. 52, p. 31.
37a. Schandinn, Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosomen und Spirochaete. Arb. ans d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. XX, Heft 3.
38. Sohilling, Über die Tsetsekrankheit oder Nagana. Arb. aus dem Kaiserl. Gesundbeitsamt, Bd. 21, Heft 3.
39. Sternberg, Schnittfärbg. m. Giemsa. Zentralbl. f. pathol. Anatom. 1905, Nr. 8.
40. Tbomas-Breinl, Report on Trypanosomes, Trypanosomiasis and Sleep. sickn. Publ. of tbe Liverp. Sch. of trop. Med. Mem. XVI.
41. Thomas-Linton, A Comparison of the animal reactions of the trypanosomes of Uganda and Congo Free State sleep. sickn. with those of the Tryp. Gamb. (Dutton). Lancet 1904, t. I, p. 1337.
42. Ziemann, Beitrag zur Trypanosomenfrage. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt., Orig. 1905, Bd. 38, Heft 3 und 4.

Verzeichnis der Abbildungen.

(Die Objekte der Tafel I sind von dem Zeichner des Institnts, Herrn Claaßen, gezeichnet. Vergr. Zeiß. Apochromat. Komp. Okular 6 bezw. 2. Giemsafärbung.)

Tafel I. Fig. 1. Große Menge von Trypanosoma gambiense im Knochenmark eines Kaninchens, dessen peripheres Blnt pro Objektträgeransstrich ca. 1 Parasiten zeigte.

Fig. 2 und 3. Trypanosoma gambiense im Affenblnt. Die Formen fielen anf durch ihre lichtblaue Protoplasmafärbnng und die Auflockerung des Kerns.

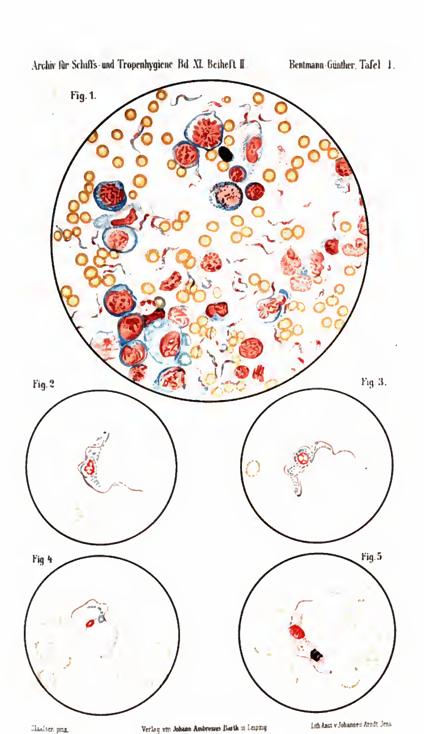
Fig. 4. Dnrch Pressen hervorgebrachte Trennung des Entoplasmas vom Periplast.

Fig. 5. Verklumpung der Granula (aus Rattenblut).

Tafel II. Fig. 1 nnd 2. Affe U III, im Somnolenzstadium 2 Tage vor dem Tode.

Fig. 3. Affe U II, mit Ödem der Weichteile des Ober- und Unterkiefers.

Fig. 4. Affe U VI, im Somnolenzstadinm 1 Tag vor dem Tode.



Claassen pinx. Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig Lith Anst. v Johannes Arndt Jena



Bentmann und Günther, Beiträge zur Kenntnis des Trypanosoma gambiense.

Beihefte

zum

Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene

unter besonderer Berücksichtigung

der Pathologie und Therapie.

Band XI.

Mit besonderer Unterstützung des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg und der Deutschen Kolonial-Gesellschaft

herausgegeben von

Dr. **C. Mense,** Cassel.

1907. Beiheft 3.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Pharmakologische und chemisch-physiologische Studien über Chinin

Von

G. Giemsa,
Assistent am Institut.

und

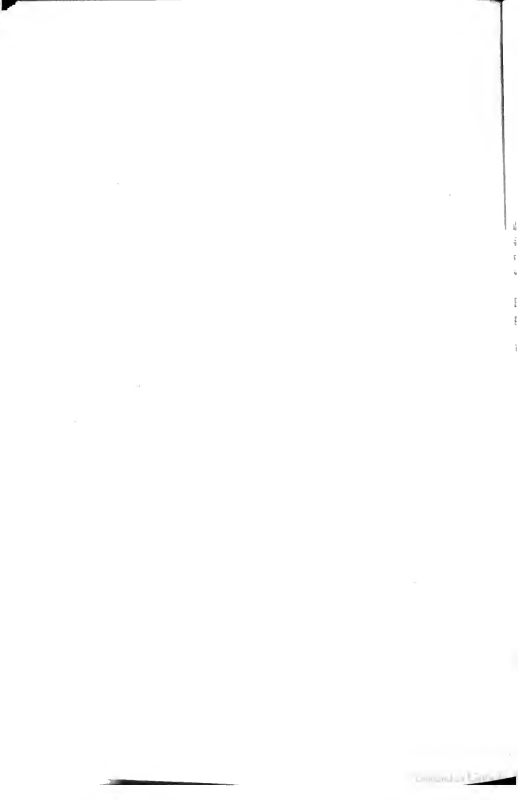
Dr. H. Schaumann,
Volontär-Assistent am Institut.

(Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg.
Direktor: Medizinalrat Prof. Dr. Nocht.)



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Inhaltsverzeichnis.



A. Allgemeines.

In Anbetracht der hervorragenden Rolle, welche das Chinin als souveränes Mittel bei der Bekämpfung der Malaria spielt, hat sich seit dessen Einführung in den Arzneischatz eine große Menge von Forschern mit der Pharmakologie dieses Alkaloids näher beschäftigt. Insbesondere handelte es sich hierbei um folgende Punkte:

1. Feststellung der geeigneten Gaben, welche eine erfolgreiche Bekämpfung der Malaria bei möglichster Schonung des Patienten gewährleisten.
2. Auffindung von Chininpräparaten, welche diesem Zwecke am besten entsprechen.
3. Erhebungen über die geeignetste Form der Einführung (per os, subkutan, per clysma).
4. Aufklärung über den ursächlichen Zusammenhang des Chinins zum Schwarzwasserfieber u. a. m.

Um diese Fragen in befriedigender Weise zu lösen, hat man sich nicht nur auf rein klinische Beobachtungen beschränkt, sondern auch eine nicht geringe Zahl von chemisch-physiologischen Untersuchungen ausgeführt, deren Gegenstand die Resorption und Ausscheidung des Chinins usw. waren.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen weisen indessen, namentlich bei den Arbeiten älteren Datums, recht viele und große Widersprüche auf.

Zwar wird von allen Forschern erwähnt, daß das dem Organismus einverleibte Alkaloid im Harn wiedererscheint, die Angaben über die Größe dieser ausgeschiedenen Mengen sind jedoch sehr auseinandergehend. Ebenso war die Frage sehr verschieden beantwortet worden, ob das Chinin durch den Harn in ursprünglichem Zustand oder in chemisch veränderter Form ausgeschieden würde, ob ferner der durch die Nieren nicht eliminierte Teil des Alkaloids etwa auf anderem Wege (Fäces, Schweiß) den Organismus verlasse, oder ob er sich nach Aufspaltung des Chininmoleküls und nach Verlust der dem Alkaloide zukommenden chemischen Eigenschaften

der Wahrnehmung entziehe. Diese unsicheren Angaben finden wir fast in allen Lehrbüchern der Pharmakologie und verwandter Wissenschaften wieder. Es war daher wichtig, auf diesem Gebiete durch ernente eingehende Untersuchungen mehr Klarheit zu bringen.

Dieser Aufgabe haben sich neuerdings in dankenswerter Weise eine Reihe von Forschern unterzogen, unter denen in erster Linie Kleine, Mariani, Flamini, Schmitz zu nennen sind. Wenn die Fragen von ihnen auch nicht in erschöpfender Weise behandelt wurden, so ist nicht zu verkennen, daß ihre mit wesentlich besseren Untersuchungsmethoden ausgeführten Arbeiten dazu beigetragen haben, das Bild, welches man in neuerer Zeit vom Verhalten des Chinins im Tierkörper hat, wenigstens nach mancher Richtung hin einheitlicher zu gestalten.

Auch unsere Untersuchungen, deren Beginn schon geraume Zeit zurückliegt, sollen dazu beitragen, weitere Aufklärung auf diesem wichtigen Gebiete zu geben. Wir berichten über die Ergebnisse erst heute, weil sich schon bald nach Beginn unserer Arbeiten herausstellte, daß die Verarbeitung des Alkaloids im Organismus verschiedener Individuen nicht immer eine gleichartige ist und daß somit erst Untersuchungen, die bei einer größeren Reihe von Personen anzustellen war, dafür maßgebend sein konnten, inwieweit Schlüsse verallgemeinernder Natur zu ziehen sind.

Bei unseren Studien legten wir zunächst Wert darauf, den Widerspruch bei den Untersuchungsergebnissen früherer Forscher durch kritische Prüfung des jeweiligen Arbeitsganges zu ergründen. Nach Auswahl einer uns zweckmäßig erscheinenden Untersuchnngsmethode wurde dann das Verhalten des Chinins im Organimus des Menschen bei verschiedener Art der Medikation studiert. Während die meisten Autoren ihre diesbezüglichen Prüfungen bei gesunden Personen vornahmen, legten wir Wert darauf, solche durch Versuche bei fiebernden Leuten (Malariakranken) nach Möglichkeit zu ergänzen, wozu uns das mit unserem Institut verbundene Seemannskrankenhaus reichliches Material lieferte. Hierdurch waren wir gleichzeitig in der Lage, die Wirkung der einverleibten Präparate auf die Malariaparasiten kontrollieren und somit Vergleiche bezüglich des therapentischen Effektes ziehen zu können.

So wurden Resorption, Ausscheidung und Wirkung studiert:

1. nach täglicher Eingabe größerer Dosen wasserlöslichen Chininsalzes (1 g Chin. mur.) auf einmal per os;

2. nach täglicher Eingabe von 5 × 0.2 g desselben Salzes (in Verlauf von 10 Stunden genommen);

3. nach Eingabe von freier Chininbase per os;

4. nach subkutaner Injektion von Chininsalzlösungen verschiedener Art und Konzentration;

5. nach Einverleibung von freier Chininbase per clysma.

Ferner wurde die bislang noch gar nicht genauer untersuchte Ausscheidung in einer Anzahl von Schwarzwasserfieberfällen einer eingehenden Prüfung unterzogen. Auch der chemische Charakter des durch den Harn ausgeschiedenen Alkaloids wurde nach Isolierung größerer Mengen durch Elementaranalyse usw. endgültig festgelegt. Eine Reihe weiterer nach verschiedenen anderen Richtungen hin gemachten Studien, sowie Tierversuche, die über die Verteilung und Retention des Chinins in den einzelnen Organen Aufschluß geben, ergänzen die Arbeit.

B. Chemische Eigenschaften der Alkaloide, im besondern des Chinins (Gruppen- und Identitätsreaktionen).

Um zum besseren Verständnis der im nachstehenden näher beschriebenen Arbeitsmethoden beizutragen, dürfte es angebracht sein, auf einige für das Chinin charakteristische chemische Eigenschaften näher einzugehen.

Das Chinin gehört zu der großen Gruppe der Alkaloide, jener meist stark giftigen stickstoffhaltigen Kohlenstoffverbindungen, die einen ausgeprägt basischen (alkaliähnlichen) Charakter besitzen und sich, an organische Säuren gebunden, in vielen Pflanzen fertig gebildet vorfinden.

Als freie Basen sind sie meist amorph und in der Regel wenig löslich in Wasser, dagegen löslicher in Alkohol und verschiedenen ätherischen Flüssigkeiten. Mit Säuren verbinden sie sich zu häufig gut kristallisierenden Salzen. In der Therapie wurden bislang besonders diejenigen Salze bevorzugt, die sich durch gute Wasserlöslichkeit auszeichnen. Die natürlich vorkommenden pflanzensauren Salze sind in Wasser häufig wenig löslich, weshalb man selten imstande ist, sie aus den betreffenden Pflanzenteilen durch einfaches Kochen derselben mit Wasser (Decocta, Infusa) vollkommen auszuziehen.

Um sie aus diesen zu isolieren, zieht man die zerkleinerte Droge mit einer stärkeren, meist anorganischen Säure, beim Chinin z. B. mit Salzsäure, aus, wodurch das Alkaloid von der organischen

Säure getrennt wird und als salzsaures Salz in Lösung geht. Freilich muß man hierzu eine Säure wählen, die erfahrungsgemäß mit der betreffenden Pflanzenbase wasserlösliche Salze bildet. Fügt man zu einer solchen, von den unlöslichen Pflanzenteilen durch Filtration befreiten Alkaloidsalzlösung Ätzalkalien, z. B. Natronlauge, hinzu, so werden die Alkaloidbasen in Freiheit gesetzt und fallen in der Regel wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser zum größten Teil aus. Sie können dann direkt abfiltriert werden, oder man nimmt sie in Äther usw. auf, indem man die beiden Flüssigkeiten gut durchschüttelt. Im Scheidetrichter läßt sich dann der Äther von der wässrigen Flüssigkeit leicht trennen und nach Abdestillieren oder Verdunsten des Äthers bleiben dann als Rückstand die Alkaloidbasen zurück. Durch weitere kompliziertere Methoden wird dann das zu gewinnende Alkaloid von anderen etwa noch vorhandenen Pflanzenbasen und anderweitigen Verunreinigungen getrennt und gereinigt.

Zum Nachweis zur und quantitativen Bestimmung einzelner Alkaloide in Organteilen oder im Harn bedient man sich ähnlicher Methoden. Hat man auf diese Weise das Alkaloid gewonnen, so ist es mitunter noch nötig, die Art desselben sicher zu stellen. Hierzu dienen Untersuchungen chemischer und physikalischer Art, sowie die Prüfung auf die physiologische Wirkung bei Tieren. Zur chemischen Identifizierung dienen gewisse Spezialreaktionen (Identitätsreaktionen), die einzelnen Alkaloiden oder Alkaloidgruppen eigen sind, ferner die Elementaranalyse. Prüfungen physikalischer bezw. physikalisch-chemischer Natur bestehen in der Bestimmung des optischen Drehungsvermögens der Kristallformen, des Schmelzpunktes u. a. m.

Das Chinin und seine nächsten Abkömmlinge, wie Chitenin, Chinidin, Isochinin, Nichin, lassen sich durch eine ganz besonders charakteristische Reaktion, die sogen. Thalleiochinreaktion, von Alkaloiden anderer Gruppen unterscheiden. Man führt diese aus, indem man eine etwa stecknadelkopfgroße Menge eines Chininsalzes in 5 ccm Wasser im Reagenzglas löst und allmählich so viel frisch bereitetes Bromwasser (event. auch Chlorwasser) hinzugibt, bis die nach den ersten Tropfen verschwindende gelbliche Farbe bestehen bleibt. Gibt man dann 1—2 ccm Ammoniak hinzu, so färbt sich die ganze Flüssigkeit schön smaragdgrün.

Zur kolorimetrischen Bestimmung des Chinins ist diese Reaktion jedoch nicht geeignet, auch mißlingt sie, wenn wir sie anstatt

in wässriger Chininlösuug in schwach chininhaltigem Haru anstellen.

Der Grund hierfür ist dariu zu suchen, daß sich im Harn eine große Menge anderer organischer Substanzeu (Harnstoff usw.) befinden, welche die Reaktiou durch energische Bindung der Halogene stören.

Wir sind demnach, weun wir im Urin vorhandenes Chinin als solches mit Sicherheit nachweisen wollen, gezwungen, dasselbe zunächst aus dem mit Natron- oder Kalilauge alkalisch gemachten Harn nach der vorher in rohen Zügen beschriebenen Methode oder auf anderem Wege zu isolieren, und mit dem so erhaltenen Produkt erst dann Spezialreaktionen vorzunehmen.

Neben diesen Spezialreagenzien gibt es noch Gruppenreagenzien. Sie haben die Eigenschaft, eine ganze Reihe von Alkaloiden verschiedenster Art aus ihren Lösungen zu fällen und ihre Anwesenheit durch Niederschläge oder Trübungeu, die im Reaktionsgemisch auftreten, anzuzeigen. Unter ihnen seien Kaliumquecksilberjodid, Pikrinsäure, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Jodlösung, Jod-Jodkaliumlösung in erster Liuie genannt. Für den Chininnachweis eignet sich besouders das Kaliumquecksilberjodid, weil es in saurer Lösung noch auf Chininlösungen von 1 : 200000 deutlich reagiert, Verdünuungen, bei denen die anderen Reagenzien längst versagen.

Diese Art des Nachweises, die weiter unten noch eingehender behandelt werden wird, ist im Gegensatz zur Thalleiochinreaktion auch beim Harn direkt anweudbar und gibt eine schnelle und infolge der verschiedenen Stärke der entstehenden Trübungen oder Niederschläge auch eine ziemlich sichere Auskunft über die Menge des ausgeschiedeneu Alkaloids. Wegen dieser außerordentlicheu Einfachheit ist sie besonders für den praktischen Arzt von Bedeutung und findet in unserem Krankenhaus seit jeher ausgedehnteste Anwenduug. Aber auch bei unseren Arbeiten hat sie uns gute Dienste geleistet und lieferte uns in allen Fällen, in denen wir auf eine quantitative Analyse aus Zeitmangel oder anderen Gründen verzichteten, ein sehr brauchbares Mittel, um das Ansteigen, den Höhepunkt und das Abklingen der Chiuinausscheidung durch den Harn der Zeit nach festzustellen.

C. Schicksal des Chinins im Tierkörper.

I. Untersuchungsmethoden.

Um uns über die Brauchbarkeit der verschiedenen zur Anwendung gelangten Verfahren zum Nachweis, beziehungsweise zur quantitativen Bestimmung des Chinins oder zu dessen Abscheidung aus tierischen Organen oder Sekreten und Exkreten ein Urteil zu bilden, haben wir eine Anzahl dieser Methoden geprüpft. Die Ergebnisse dieser Prüfung sollen zunächst hier Platz finden.

1. Qualitative Prüfung auf Chinin.

a) Fluoreszenz. Hat man eine annähernd reine und farblose Lösung des Chinins, so bietet die blaue Fluoreszenz der Mehrzahl seiner Salze, besonders aber des schwefelsauren Chinins, ein ausgezeichnetes Mittel zu seiner Erkennung, da in einer Lösung von 1 : 200000 dieses optische Verhalten noch erkennbar ist. Berücksichtigt man, daß sich in tierischen Organen, in solchen Sekreten und Exkreten normalerweise nur sehr selten Körper finden, welche Fluoreszenz aufweisen, und daß es sich bei unseren Untersuchungen zum Teil um den Nachweis von außerordentlich kleinen Chininmengen handelt, welche sich der Erkennung auf andere Weise entzogen, so ist es begreiflich, daß diese optische Eigenschaft sehr häufig das geeignetste Mittel hierzu bot. Wir konnten allerdings bei sehr starken Verdünnungen über 1 : 200000 hinaus keine Fluoreszenz mehr wahrnehmen, und wenn Kerner (1) angibt, daß er eine solche noch bei Verdünnungen von 1 : 500000 beobachtet hätte, so ist dies wohl nur bei Benutzung der von ihm angegebenen Fluoroskope und unter besonders günstigen Umständen möglich. Nach Angaben desselben Forschers (1) soll der Nachweis des Chinins durch die Fluoreszenz in Chininharnen durch Zusatz einer Lösung von Merkuronitrat, Filtration, Durchleiten von Schwefelwasserstoff durch das Filtrat und nochmalige Filtration in dem auf diese Weise vom Farbstoff befreiten Harne gelingen. Es ist uns nicht möglich gewesen, bei Chininharnen, welche mit Kaliumquecksilberjodid noch starke Fällung gaben, nach der Entfärbung auf diese Weise eine Fluoreszenz wahrzunehmen, und wir möchten deshalb das Verfahren nicht empfehlen.

b) Saure Lösung von Kaliumquecksilberjodid. Obschon diese ein Gruppenreagens ist, welches mit einer größeren Anzahl



von Alkaloiden und anderen organischen Körpern (Eiweiß usw.) Fällungen beziehungsweise Trübungen hervorruft, so ist in dem Umstande, daß der durch Chinin bedingte Niederschlag in der Hitze löslich ist, ein geeignetes Mittel gegeben, um diese von der größten Zahl der durch andere Körper hervorgerufenen Fällungen zu unterscheiden, besonders dann, wenn man es mit relativ reinen Lösungen zu tun hat. Aus diesem Grunde haben wir dieses Erkennungsmittel sehr häufig benutzt. Seine Grenze liegt bei einer Verdünnung des Chinins von 1 : 200000.

Mit Rücksicht auf die Verwendbarkeit der sauren Kaliumquecksilberjodidlösung zum Nachweis des Chinins im Harn und in anderen tierischen Sekreten oder Exkreten, sowie im Auszuge tierischer Organe, möchten wir noch auf folgende in Betracht kommende Umstände hinweisen:

Von Alkaloiden, welche sich in den genannten Flüssigkeiten außer Chinin finden könnten, kommen praktisch nur in Frage Caffein und Theobromin. Diese könnten durch den Genuß größerer Mengen von Kaffee, Tee oder Kakao in den Organismus gelangt sein und durch den Harn wieder ausgeschieden werden. Beide Alkaloide geben aber keine Fällung oder Trübung mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung. Andere Alkaloide, welche mit diesem Reagens ähnliche Reaktionen wie Chinin geben, werden ihrer Giftigkeit wegen in so geringen Gaben verordnet, daß von einer Reaktion des Harns oder anderen dem tierischen Organismus entstammenden Flüssigkeiten, soweit diese Reaktion auf die Anwesenheit eines Alkaloids zurückzuführen wäre, kaum die Rede sein könnte.

Ein Bestandteil tierischer Sekrete oder Exkrete, speziell des Harns, welchem man nicht selten begegnet, und welcher mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung eine Fällung, ebenso wie Chinin, gibt, ist das Eiweiß. Es ist deshalb nötig, die betreffenden Flüssigkeiten zuvor auf die Anwesenheit von Eiweiß zu prüfen und dieses, falls es vorhanden ist, zu entfernen, ehe man auf Chinin prüft. Man kann nun das Eiweiß durch Zusatz von etwas Essigsäure, Aufkochen und Filtrieren entfernen und dann das erkaltete Filtrat mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung auf die Anwesenheit von Chinin weiter untersuchen. Da jedoch Eiweiß durch Essigsäurezusatz nicht immer völlig entfernt wird, so verfährt man besser in folgender Weise: Die zu prüfende klare Flüssigkeit (Harn oder andere Exkrete) wird mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung versetzt. Entsteht eine Trübung oder Fällung, so erhitzt man zum Sieden.

Wird hierbei die Flüssigkeit wieder völlig klar und trübt sie sich wieder beim Erkalten, so ist die Reaktion nur auf Chinin zu deuten. Bleibt die Flüssigkeit dagegen beim Erhitzen trübe oder lößt sich ein entstandener Niederschlag gar nicht oder nur teilweise, so ist sicher Eiweiß vorhanden. Um festzustellen, ob außer diesem auch Chinin in der zu prüfenden Flüssigkeit anwesend ist, filtriert man die siedend heiße Flüssigkeit und beobachtet, ob das anfangs klare Filtrat sich beim Abkühlen trübt, beim Erhitzen aber wieder völlig klar wird. Ist dies der Fall, so ist außer der Anwesenheit von Eiweiß auch die von Chinin sichergestellt.

Die Angabe Kerners (1), daß Caffein noch in einer Verdünnung von 1 : 1000 durch saure Kaliumquecksilberjodidlösung gefällt würde, ist nicht zutreffend, denn selbst bei konzentrierten Lösungen von Caffein und seinen Salzen tritt weder Fällung noch Trübung ein.

Es sei aber darauf aufmerksam gemacht, daß das Reagens auch mit Albumosen und Peptonen Niederschläge gibt, die sich bei hohen bezw. niedrigen Temperaturen ähnlich verhalten wie die mit Chinin erhaltenen, dieses also unter Umständen vortäuschen könnten. Diese Eiweißabkömmlinge findet man jedoch im Harn sehr selten und zwar nur bei gewissen Erkrankungen (starken inneren, durch Carcinom oder Tuberkulose hervorgerufenen Eiterungsprozessen und Phosphorvergiftungen). In den überaus zahlreichen, nach vielen Hunderten zählenden Malariaharnen, die hier zur Untersuchung kamen, wurden sie nie gefunden. Da unseres Wissens Albumosurie oder Peptonurie auch sonst bei einfacher Malaria noch nicht beobachtet wurde, dürfte bei dieser Krankheit ein im Harn nach Chininverabreichung durch Kaliumquecksilberjodid erzeugter, in der Hitze löslicher Niederschlag (Trübung) wohl in der Regel durch Chinin bedingt sein.

In zweifelhaften Fällen würde freilich nur die Thalleiochinreaktion sicheren Aufschluß geben können.

Anm. Die saure Kaliumquecksilberjodidlösung, deren wir uns in allen Fällen im Verlauf unserer Arbeit bedienten, in denen der Kürze halber nur das Wort „Kaliumquecksilberjodid" erwähnt ist, stellt man sich folgendermaßen her: Man bereitet eine Lösung von 27 g Sublimat in 1500 g dest. Wasser (in einem 2 Liter fassenden Kolben heiß lösen, dann abkühlen lassen) = Lösung I;

ferner eine Lösung von 100 g Jodkali in 500 g dest. Wasser (in einem 3 Liter-Kolben kalt lösen) = Lösung II.

Lösung I wird dann unter Umschütteln in Lösung II gegossen und dem Ganzen 20 g Eisessig hinzugefügt. Der beim Vermischen der beiden Lösungen sich anfangs bildende rote Niederschlag muß beim Umschütteln wieder völlig verschwinden und die Lösung muß klar sein.

c) Thalleiochinreaktion. Diese Reaktion gelingt am besten, wenn man die auf Chinin zu prüfende Flüssigkeit, die von fremden Körpern möglichst frei sein muß und nicht viel freie Säure enthalten darf, in einem Reagenzglase bis zur schwachen Gelbfärbung mit

Bromwasser versetzt, umschüttelt und dann mittels einer Pipette bei stark geneigtem Reagenzzylinder wässrige Ammoniaklösung vorsichtig einfließen läßt, so daß die Flüssigkeiten sich nicht mischen. An der Berührungsfläche bildet sich dann bei Anwesenheit von Chinin ein charakteristischer grüner Ring. So vorzüglich diese Reaktion zur Identifizierung des Chinins ist, so ist ihre Empfindlichkeit leider bei weitem nicht so groß, wie die der beiden vorstehenden Erkennungsmethoden. Ihre Empfindlichkeitsgrenze liegt bei einer Verdünnung des Chinins von 1 : 7500.

Bei Chininlösungen, die aus Organen, Sekreten oder Exkreten gewonnen waren, beobachteten wir häufig, wenn die Reaktion durch Überschichtung, wie beschrieben. angestellt wurde, unter dem grünen noch einen rötlichen Ring. Wir konnten feststellen, daß eine Beimengung von Harnstoff oder Glykogen zum Chinin die Bildung dieses zweiten Ringes hervorruft, zweifeln aber nicht daran, daß noch andere organische Verbindungen dieselbe Reaktion veranlassen können.

Die Angabe Kerners (1), daß die Thalleiochinreaktion sich zum direkten Nachweis von Chinin im Harn noch bei Verdünnungen von 1 : 1000 eignen soll, beruht offenbar auf einem Irrtum. Ein solcher Nachweis ist uns nie gelungen und theoretisch schon höchst unwahrscheinlich, weil das zugesetzte Brom oder Chlor zunächst zur Spaltung des Harnstoffs verwandt wird, und man sehr große Mengen vom Brom- oder Chlorwasser zusetzen müßte, ehe diese Halogene allen Harnstoff zersetzt hätten und auf das Chinin einwirken könnten.

2. Quantitative Bestimmung des Chinins.

Von den bekannten und von verschiedenen Autoren empfohlenen Bestimmungsmethoden haben wir folgende geprüft.

a) Phosphorwolframsäuremethode nach Kerner (1). 200 ccm normalen Harns wurden mit 0,0503 g reinen wasserfreien Chinins, welches in möglichst wenig sehr verdünnter Schwefelsäure (1 : 100) gelöst war, und dann mit einigen Tropfen konzentrierter Salpetersäure versetzt. Hierauf wurde von einer konzentrierten Phosphorwolframsäurelösnng so viel zugesetzt, bis keine Fällung mehr erfolgte. Der sehr erhebliche Niederschlag wurde nach 24 Stunden mittels Saugpumpe auf einer Filterscheibe gesammelt, einmal mit kaltem Wasser gewaschen, dann in einer Porzellanschale mit kon-

zentriertem Barytwasser bis zur stark alkalischen Reaktion und ebensoviel Alkohol versetzt und auf dem Wasserbade zur Trockene verdampft. Der im Trockenschrank bei 110° C. völlig ausgetrocknete und gut zerriebene Rückstand wurde hierauf im Soxhlet-Apparat zwei Stunden lang mit absolutem Alkohol ausgezogen. Durch die alkoholische Lösung wurde nun etwa $^1/_2$ Stunde lang ein CO_2-Strom geleitet, filtriert, mit Alkohol nachgewaschen und Filtrat sowie Waschwasser in einer tarierten Platinschale zur Trockene verdampft und der Rückstand bei 120° C. völlig ausgetrocknet und gewogen. Nach der Zerstörung der organischen Substanz durch Glühen wurde dann nochmals gewogen. Als Differenz wurden erhalten: 0,0664 g = 132,01 % des zugesetzten Chinins.

b) Pikratmethode nach Kleine (2). Zu 200 ccm normalen Harns wurde eine Lösung von 0,05 g reinen wasserfreien Chinins in sehr verdünnter Schwefelsäure eine geringe Menge mit Wasser geschüttelten Eiweißes und 3 g reiner Pikrinsäure hinzugegeben, und wiederholt mit einem Glasstabe gut umgerührt. Nach 24 Stunden wurde die Flüssigkeit durch Dekantieren und Filtrieren durch eine Filterscheibe unter Zuhilfenahme der Saugpumpe von dem Niederschlage getrennt. Der Niederschlag wurde dann einmal gewaschen, in dem Becherglase, welches zur Fällung gedient hatte, gesammelt und nach Zusatz von 50 ccm Kalilauge von 3 % eine halbe Stunde lang im Wasserbade unter wiederholtem Umrühren erwärmt. Die dunkelgelb gefärbte Flüssigkeit wurde hierauf in ein Stöpselglas gebracht, nach dem Erkalten mit 60 ccm Chloroform versetzt und zwei Stunden lang im Schüttelapparat gut durchgeschüttelt. Nachdem sich das Chloroform von der wässrigen Flüssigkeit getrennt hatte, was längere Zeit in Anspruch nahm, wurde die gelblich gefärbte Chloroformlösung mittels des Scheidetrichters von der wässrigen Lösung geschieden und diese nochmals mit 60 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden nun in einem tarierten Kolben der Destillation unterworfen und der verbleibende stark gelb gefärbte Rückstand bei 120° C. getrocknet und gewogen. Es wurden so erhalten: 0,0547 = 109,4 % des zugesetzten Chinins.

Bei einem zweiten Versuche wurde zu 200 ccm Harn 0,9966 g Chinin zugesetzt und dann ebenso verfahren. Wiedererhalten wurden 0,9419 g = 94,51 %.

Durch eine kleine Modifikation des Kleineschen Verfahrens wurden genauer stimmende Resultate erhalten. Diese Abänderung

bestand darin, daß der beim Abdestillieren des Chloroforms verbleibende trockene Rückstand nochmals in Alkohol von 60% gelöst wurde. Die filtrierte Lösung wurde dann in einem Schälchen auf dem Wasserbade zur Trockene verdunstet, der Rückstand bei 120° getrocknet und gewogen. Wir erhielten auf diese Weise, wenn wir zu 200 ccm Harn verschieden große Mengen Chinin, die zuvor in 5 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 : 10) gelöst worden waren, zusetzten, bei vier Versuchen folgende Ergebnisse:

	Wasserfreies Chinin zugesetzt	Wasserfreies Chinin gefunden	In Prozenten des zugesetzten Chinins
I.	0,10 g	0,1012 g	101,2%
II.	0,07 g	0,0706 g	100,8%
III.	0,05 g	0,0505 g	100,9%
IV.	0,025 g	0,0253 g	101,3%

Durchschnitt von 4 Bestimmungen 101,05%.

c) Bestimmung nach Gaglio (3). 200 ccm normalen Harns wurden mit 0,0513 g reinen wasserfreien Chinins, welches zuvor in sehr verdünnter Schwefelsäure gelöst worden war, versetzt. Es wurde dann der so vorbereitete Harn unter Zusatz von 5 g gebrannter Magnesia in einer geräumigen Pozellanschale im Wasserbade zur Trockene verdampft, der Rückstand im Trockenschrank bei 100° C. völlig ausgetrocknet, gut zerrieben und in einer Stöpselflasche durch Schütteln mit Chloroform wiederholt ausgezogen. Der in der Schale zurückgebliebene geringe Rückstand wurde ebenfalls wiederholt mit kleinen Mengen Chloroform gewaschen. Die vereinigten filtrierten Chloroformauszüge wurden hierauf in einen genügend geräumigen tarierten Erlenmeyer-Kolben gebracht, das Chloroform abdestilliert und der im Kolben befindliche Rückstand bei 120° C. getrocknet und gewogen. Es wurden auf diese Weise erhalten: 0,0581 g, entsprechend 113,25% des zugesetzten Chinins.

Eine kleine Abänderung, die in der Verwendnng des Soxhlet-Apparates bei der Extraktion mit Chloroform bestand, erwies sich nicht als eine Verbesserung. Verwandt wurden zu diesem Versuche 200 ccm Harn und 0,0494 g wasserfreie Chininbase. Außer der bereits erwähnten Verwendung des Soxhlet-Apparates wurde genau nach Gaglio verfahren. Der beim Verdunsten des Chloroforms verbleibende, bei 120° getrocknete Rückstand wog 0,0865 g entsprechend 175% der zugesetzten Chininmenge, war also stark verunreinigt. Um durch eine Reinigung genauere Ergebnisse zu erzielen, wurde der Rückstand in schwefelsaurem Wasser gelöst, die Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden der Destillation unterworfen und der verbleibende Rückstand bei 120° getrocknet. Sein Gewicht betrug 0,0414 g entsprechend 83,80% des zngesetzten wasserfreien Chinins.

Eine Erklärung für diesen Mißerfolg scheint uns darin zu liegen, daß die Extraktion kleiner Mengen Chinins aus der beim Eintrocknen des Harns mit Magnesia erhaltenen großen Menge des Rückstands nur bei sehr lange fortgesetzter Behandlung im Soxhlet-Apparat gelingt. Dagegen nimmt das Chloroform andere Harnbestandteile auf. Dieses Verhalten bedingt, daß der Rückstand des Chloroformauszuges durch starke Verunreinigung des Chinins zu hohe Werte ergibt, während nach der Reinigung zu niedrige Werte gefunden werden, wenn nicht alles Chinin durch genügend langes Extrahieren in den Chloroformauszug übergegangen ist.

d) Bestimmung durch Ausschütteln mit Äthyläther. 200 ccm normalen Harns wurden mit einer Lösung von 0,05 g reinen wasserfreien Chinins in sehr verdünnter Schwefelsäure (1 : 100) versetzt. Der Chininharn wurde dann nach Zusatz verdünnter Natronlauge bis zur ausgesprochen alkalischen Reaktion dreimal hintereinander mit je 50 ccm Äther gut ausgeschüttelt. Um die Trennung der Ätherauszüge vom Harn zu beschleunigen, wurde, wenn Emulsionsbildung eingetreten war, dem im Scheidetrichter befindlichen Gemische eine geringe Menge Alkohol zugesetzt, wodurch die leicht sich bildende Emulsion wieder aufgehoben wurde und die Scheidung schnell von statten ging. Die auf diese Weise erhaltenen Ätherauszüge wurden vereinigt und filtriert, der Äther abdestilliert und der im Destillationskolben zurückgebliebene Rückstand bei 100° C. unter Hindurchsaugen eines Luftstromes getrocknet. Der trockene Rückstand wurde nun zu wiederholten Malen mit Chloroform bei gelinder Wärme behandelt. Die filtrierten Chloroformauszüge wurden schließlich in einem tarierten Kristallisierschälchen unter Anwendung sehr gelinder Wärme und Vermeiden des Siedens zur Trockene verdunstet und der verbleibende Rückstand bei 120° getrocknet und gewogen. Es wurden auf diese Weise erhalten: 0,0498 g entsprechend 99,6 % des zugesetzten Chinins. Mehrere andere nach Zusatz variierter Chininmengen ausgeführte Bestimmungen zeigten dieselbe Genauigkeit. Es wurden wieder erhalten nach Zusatz von 0,1 g = 101 % nach Zusatz von 0,02 g = 98,8 %.

e. Bemerkungen zu vorstehenden Methoden. Aus unserer Prüfung vorstehender Bestimmungsmethoden des Chinins gelangten wir zu folgenden Schlüssen:

Die von Kerner bezw. Kleine angegebene Phosphorwolfram- bezw. Pikratmethode sind nicht empfehlenswert, weil beide Methoden umständlich und zeitraubend sind und erstere keinen Anspruch auf Genauigkeit erheben darf. Die Gagliosche Methode ist zwar sehr bequem, gibt aber zu große Werte. Bei der Pikratmethode bildet die mitunter auftretende Schwierigkeit, bei der Filtration des Niederschlags ein klares Filtrat zu erzielen und die Neigung der alkalischen

Flüssigkeit mit Chloroform eine sehr beständige Emulsion einzugehen, große Übelstände. Auch die nach dieser Methode erhaltenen Werte können bei manchen Harnen infolge Überganges unbestimmter Substanzen in den Chloroformauszug zu hoch ausfallen. Durch die von uns vorgeschlagene Nachbehandlung des Chloroformrückstandes mit 60%igem Alkohol wird der Fehler ausgeschaltet.

Die quantitativen Chininbestimmungen im Harn wurden anfänglich in Ermangelung eines bequemeren Verfahrens nach dieser von uns verbesserten Kleineschen Pikratmethode ausgeführt. Später gaben wir der einfacheren und ebenso genauen Ausätherungsmethode den Vorzug und arbeiteten ausschließlich nach dieser. Um sicher zu sein, daß der zu prüfende Harn alles vorhandene Chinin an den zur Ausschüttelung verwandten Äther abgegeben hat, empfiehlt es sich, eine kleine Probe des ausgeschüttelten Harns nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure durch gehöriges Einengen auf dem Wasserbade vom gelösten Äther und event. Alkohol vollkommen zu befreien und nach dem Erkalten etwas saure Kaliumquecksilberjodidlösung zuzusetzen. Eine im Harne, der selbstverständlich kein Eiweiß enthalten darf, auftretende Trübung, die beim Erhitzen wieder verschwindet, zeigt an, daß die Extraktion noch keine vollständige ist. Das von Gaglio (3) angegebene Verfahren ist zwar noch einfacher als das Ausschütteln mit Äther, die mit ihm erhaltenen Resultate lassen aber, wie unsere Versuche zeigen, an Genauigkeit zu wünschen übrig. Kürzlich hat auch Schmitz (9) eine Abänderung der Kleineschen Methode vorgeschlagen. Wir haben keine Gelegenheit gehabt, sie anzuwenden, weil unsere Untersuchungen bereits abgeschlossen waren, als uns die betreffende Veröffentlichung zuging. Nach den von dem Autor angegebenen Analysenresultaten scheint sie an Genauigkeit dem von uns angegebenen Verfahren nicht nachzustehen. Die Umständlichkeit des Verfahrens bleibt nach wie vor bestehen.

Zur Bestimmung des „Chitenins“ ist die Pikratmethode, wie aus nachstehenden Belegen hervorgeht, nicht geeignet.

0,998 g Chitenin wurden in wenig verdünnter Schwefelsäure (1 : 10) gelöst und die Lösung mit Harn auf 200 cc gebracht. Es wurden nur 0,1224 g = 12,3% wieder erhalten.

Mit Rücksicht auf die ausgezeichneten Dienste, welche Kaliumquecksilberjodid als Reagens auf Chinin leistet, sind wir bestrebt gewesen, dieses Doppelsalz auch für die quantitative Bestimmung dieses Alkaloids nutzbar zu machen. Wir verfuhren zu diesem Behufe zunächst den Angaben von Dragendorff (5) gemäß in folgender Weise: Die das Chinin enthaltende Lösung wurde in einem Becherglase mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung versetzt, bis durch einen weiteren Zusatz kein Niederschlag mehr entstand. Nachdem dieser sich abgesetzt hatte, wurde er auf einer Filterscheibe unter Zuhilfenahme der Wasserluftpumpe gesammelt und alle Flüssigkeit gut abgesogen. Der Niederschlag wurde dann in das Becherglas ohne Verlust zurückgebracht, in Wasser suspendiert, mit Schwefelsäure angesäuert und Schwefelwasserstoff durchgeleitet, bis die Verbindung zerlegt und alles Quecksilber als Schwefelquecksilber gefällt war. Es wurde abfiltriert, mit heißem Wasser ausgewaschen und das mit dem Waschwasser vereinigte Filtrat mit Silbersulfat behandelt, bis keine Fällung von Jodsilber mehr erfolgte. Der Niederschlag wurde nun abfiltriert, gut ausgewaschen, Filtrat nebst Waschwasser mit Barythydrat im Überschusse versetzt und unter Einleiten von Kohlensäure zur Trockene gebracht. Der trockene und gut zerriebene Rück-

stand wurde schließlich mit Alkohol ausgezogen, filtriert, und das alkoholische Filtrat zur Trockene verdampft. Bei der Prüfung des Rückstandes ergab sich, daß er nicht aus Chinin bestand, wie wir erwarteten, sondern daß sich ein Jodsubstitutionsprodukt dieses Alkaloids gebildet hatte.

Kerner (1) gibt folgendes Verfahren zur Mengenbestimmung des Chinins im Harn mittels saurer Kaliumquecksilberjodidlösung an:

Man säuert den Harn stark mit verdünnter Schwefelsäure an, setzt das Reagens in geringem Überschusse und nach der Fällung eine kleine Menge feingeschlämmtes Beinschwarz zu und läßt ihn ein bis zwei Stunden stehen. Nachdem der größte Teil der überstehenden klaren Flüssigkeit mit Hilfe eines Hebers entfernt worden, filtriert man die chininquecksilberjodidhaltige Kohle ab, wäscht aus, bringt das Filter samt seinem Inhalt in das Fällungsgefäß, an dem gewöhnlich ein Teil der harzigen Ausscheidung haften bleibt, zurück, fügt Alkohol und etwas Natronlauge bis zur starken Alkaleszenz zu und zersetzt die Quecksilberverbindung durch Einleiten von Schwefelwasserstoff. Nachdem der Überschaß des Gases durch Erwärmen des Gemisches im Wasserbade beseitigt ist, wird filtriert, das Zurückbleibende durch Auswaschen mit heißem Weingeist vollständig erschöpft, Filtrat und Waschflüssigkeit mit Essigsäure angesäuert und der Weingeist durch Verdunsten entfernt. Aus dem verbleibenden, nötigenfalls noch einmal gesäuerten, mit etwas Wasser aufgenommenen und filtrierten Rückstande wird das Alkaloid durch Natronlauge gefällt, auf ein gewogenes Filter gebracht, ausgewaschen, bei 100° C. scharf ausgetrocknet und sein Gewicht durch die Wage bestimmt. Auf je 10 ccm Filtrat und Waschwasser bringt man eine Korrektur von 0,0036 g in Rechnung.

Zur Prüfung dieser Methode wurden zu 100 ccm Harn 0,20 g wasserfreies Chinin, welches zuvor in verdünnter Schwefelsäure gelöst war, zugesetzt. Bei genauer Einhaltung des von Kerner angegebenen Verfahrens erhielten wir wieder 0,1234 g eines durch Jodeintritt veränderten Chinins, d. i. 61,7% der zugesetzten Chininmenge.

Alle Versuche, durch mannigfache Abänderung den Übelständen dieses Verfahrens wirksam zu begegnen, blieben erfolglos, und wir mußten deshalb diese Methode als ungeeignet, sowohl für die Bestimmung als auch für die Isolierung des Chinins fallen lassen.

Bemerkt sei hier noch, daß das von Kerner (1) über die Ausschüttelung mit Äther gefällte abfällige Urteil keineswegs begründet ist. Ein Mangel des Verfahrens besteht in der Leichtigkeit, mit welcher der Äther mit Harn, Auszügen von Organen usw. Emulsionen bildet, doch läßt sich diesem Übelstande dadurch wirksam begegnen, daß man auf die Emulsion kleine Mengen Alkohols von 96% gießt, welcher eine schnell fortschreitende Abscheidung des Äthers bewirkt.

3. Prüfung des Harns auf Chinin und auf die angeblich im Harn vorkommenden Derivate des Chinins.

Nachdem wir durch die Prüfung der zur quantitativen Bestimmung des Chinins benutzten Methoden zu dem Schlusse gelangt waren, daß die Ausschüttelung mit Äther die meiste Gewähr für

Genauigkeit bot und zudem den Vorzug leichter Ausführbarkeit hatte, entschlossen wir uns, dieses Verfahren auch zur Gewinnung größerer Mengen Chinins oder dessen Stoffwechselprodukten aus dem Harn von mit diesem Medikament behandelten Patienten zu erproben. Außer den bereits erwähnten Vorzügen fiel für die Wahl dieses Verfahrens besonders ins Gewicht, daß alle Operationen, durch welche eine tiefergreifende Veränderung der betreffenden Ausscheidungsprodukte bedingt sein konnte, wie starkes Erwärmen, Zusatz vieler chemischer Reagentien, Abdampfen unter Zusatz kaustischer Alkalien oder alkalischer Erden u. a. m., bei der einfachen Ausätherung vermieden wurden. Andrerseits war es zunächst fraglich, ob außer dem Chinin auch dessen beim Passieren des Organismus etwa entstehenden Derivate vom Äther vollkommen aufgenommen würden. Um dies festzustellen wurde wie folgt verfahren.

a) Von verschiedenen Malariapatienten herrührende Chininharne, welche eine sehr starke Chininreaktion mit Kaliumquecksilberjodid gaben, wurden mit NaOH alkalisch gemacht, dreimal mit Äther ausgeschüttelt und der Äther nach jeder Ausschüttelung vom Harn getrennt. Nach der dritten Ausschüttelung wurden die vereinigten Ätherauszüge der Destillation unterworfen und der verbleibende Rückstand in verdünnter Schwefelsäure (1 : 100) gelöst und filtriert. Das Filtrat zeigte starke Fluoreszenz, gab die Thalleiochinreaktion und mit Kaliumquecksilberjodid eine starke Fällung, die beim Erhitzen verschwand, bei der Abkühlung sich aber wieder einstellte. Der ausgeätherte Harn wurde nach dem schwachen Ansäuern mit Schwefelsäure durch Erwärmen auf dem Wasserbade von dem gelösten Äther befreit und dann eine Probe mit Kaliumquecksilberjodid versetzt. Hierbei zeigten die Harne verschiedener Herkunft eine geringe Abweichung voneinander. Einige blieben völlig klar, ein Beweis dafür, daß sie kein Chinin und Chitenin (das Dihydroxylchinin Kerners, welches mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung ebenfalls eine Fällung beziehungsweise Trübung gibt) mehr enthielten. Andere Harne dagegen wiesen nach dem Zusatz des Kaliumquecksilberjodids eine sehr geringe Trübung auf, welche jedoch beim Erhitzen beständig war und daher nicht durch Chinin oder Chitenin verursacht sein konnte. Verschiedene normale Harne, welche chininfrei waren und keine Reaktion mit Kaliumquecksilberjodid gegeben hatten, trübten sich nach der Ausätherung und derselben oben beschriebenen Behandlungsweise beim Zusatz von Kaliumquecksilberjodid in derselben geringfügigen Weise, was darauf schließen läßt, daß die bei den Chininharnen nach der Ausätherung auftretende Trübung nicht auf zurückgehaltenes Chinin oder ein Derivat desselben zurückzuführen ist.

b) 300 ccm Chininharn, dessen Chiningehalt durch Erschöpfen mit Äther zu 0,0410 g festgestellt war, wurde nach dem Ausäthern zunächst durch Erwärmen auf dem Wasserbade von dem gelösten Äther befreit, dann sehr schwach sauer gemacht und zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand des Chloroformauszuges wurde in schwach schwefelsaurem Wasser gelöst, um ihn von Verunreinigungen zu befreien und nochmals mit Chloroform ausgeschüttelt.

Der so erhaltene Rückstand, dessen Gewicht nur 0,0005 g betrug, gab keine Thalleiochinreaktion und keine Trübung mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung. Da Chiteninsulfat in Chloroform ziemlich leicht löslich ist, war die Anwesenheit dieses Umwandlungsproduktes des Chinins ausgeschlossen.

Aus diesen Versuchen ergab sich, daß die von anderen Autoren beschriebenen Umwandlungsprodukte des Chinins, wie Chitenin, Dihydroxylchinin und die von Kerner beschriebene amorphe Modifikation des Chinins nicht im Harn zurückgeblieben waren. Wir haben uns aus diesem Grunde der Ausschüttelung mit Äther in umfangreicher Weise nicht nur zur Gewinnung des Chinins und etwaiger Umwandlungsprodukte desselben aus dem Harn, sondern auch zur Ermittelung und quantitativen Bestimmung dieses Alkaloids in anderen Sekreten, Exkreten und Organen bedient.

II. Resorption, Verhalten des Chinins im Organismus und Ausscheidung.

Von den meisten Autoren, welche sich mit der Resorption des Chinins und seiner Verbindungen beschäftigt haben, ist die Menge des mit dem Harn wiederausgeschiedenen Chinins als maßgebend für die in die Zirkulation übergegangene Menge des Medikaments angesehen worden. Es leuchtet ein, daß diese Schlußfolgerung keine einwandfreie ist, weil bei ihr der mit den Fäces ausgeschiedene und der im Organismus zerstörte Bruchteil des eingeführten Chinins keine Berücksichtigung finden. Mit Recht weist Mariani (4) darauf hin, daß der Ausscheidungskoeffizient im geraden Verhältnis zu der Resorption einerseits und dem Ausscheidungsvermögen der Sekretionsorgane andrerseits, dagegen im umgekehrten Verhältnis zu der Aufspaltung steht, der das Chinin im Organismus unterliegt. Es kann daher eine starke Chininausscheidung mit dem Harn nicht nur durch eine gesteigerte Resorption verursacht, sondern sie kann auch bei normaler oder subnormaler Resorption durch herabgesetztes Aufspaltungsvermögen des Organismus bedingt sein. Ein gesteigertes Aufspaltungsvermögen kann andrerseits bei starker Resorption eine verhältnismäßig geringe Ausscheidung von Chinin mit dem Harn zur Folge haben. Leider besitzen wir bislang kein Mittel, um die im Organismus sich vollziehende Zerstörung des Chinins zu kontrollieren, und so sind wir darauf angewiesen, die mit dem Harn erfolgende Ausscheidung als praktischen und vorläufig besten Maßstab für die Resorption zu betrachten. Unsere Ergebnisse stimmen, wie

in der Folge eingehender gezeigt werden soll, darin mit denen anderer Beobachter überein, daß die mit den Fäces ausgeschiedenen Mengen des eingeführten Chinins bei mittleren Tagesgaben (etwa 1 g pro Tag) äußerst gering sind und deshalb vernachlässigt werden können.

Über die Ergebnisse unsrer Untersuchungen und Beobachtungen soll im folgenden berichtet werden:

1. Einführung des Chinins per os.

a) Resorption. Um bei dieser gebräuchlichsten und bequemsten Anwendungsweise des Chinins Anhaltspunkte für dessen Resorption in den verschiedenen Abschnitten des Magendarmkanals zu gewinnen, haben wir folgende Momente unseren Schlußfolgerungen zugrunde gelegt: Zunächst erschienen uns die Zeitunterschiede zwischen der Einführung des Chinins durch den Mund und dem ersten Erscheinen dieses Alkaloids im Harn sowie dem Maximum seiner Ausscheidung mit dem Harne Fingerzeige für die Lokalisierung der Resorption zu bieten. Ferner berücksichtigten wir die Löslichkeit von reinem Chinin und Chinintannat im Magensaft und in der Galle, die Resorption durch den Dickdarm und den Gehalt der Exkremente an Chinin.

Bei der Darreichung per os von leicht löslichen Chininsalzen (Chinin. muriat.) erscheinen nach Lewin (6) schon nach 13 bis 17 Minuten die ersten Spuren von Chinin im Harn. Wendet man die in Wasser nahezu unlösliche Chininbase (Chinin. pur. amorph.) an, so finden sich nach unseren Versuchen 25—30 Minuten nach der Einführung bei leerem Magen schon deutlich nachweisbare Mengen des Alkaloids im Harn. Dieser Befund scheint dafür zu sprechen, daß schon im Magen ein wesentlicher Anteil des eingeführten Chinins resorbiert wird, besonders wenn man berücksichtigt, daß das schon nach verhältnismäßig so kurzer Zeit im Harn erscheinende Alkaloid den Weg vom Magen bis zur Niere hat zurücklegen müssen.

Über die Löslichkeit des reinen Chinins (Wasserlöslichkeit etwa 1 : 1700 bei 15°) im Magensaft gab folgender Versuch Aufschluß:

Zu 43 ccm Magensaft (vom Menschen), welcher keine oder nur sehr wenig freie Salzsäure, dagegen reichliche Mengen von Milchsäure enthielt, wurde 1 g Chininhydrat zugesetzt, durch Umrühren gut gemischt, und die Mischung zwei Stunden lang im Brutofen bei 37° belassen. Nach dem Erkalten wurde der sehr schleimigen Mischung eine geringe Menge (ca. 10 ccm) destillierten Wassers zu-

gesetzt und nun die noch immer ziemlich zähe Flüssigkeit durch eine Schicht Baumwolle, die das ungelöste Chinin völlig zurückhielt, unter Benutzung einer Saugpumpe filtriert. Die Baumwolle wurde mit wenig kaltem Wasser gewaschen und das Waschwasser mit dem Filtrat vereinigt. Die völlig klare Flüssigkeit wurde dann durch Zusatz von kaustischer Soda deutlich alkalisch gemacht und dreimal mit reichlichen Mengen Äther ausgeschüttelt. Die mittels eines Scheidetrichters abgeschiedenen und dann vereinigten Ätherauszüge wurden der Destillation unterworfen, der Rückstand in der hinreichenden Menge 60% Alkohols gelöst, die Lösung filtriert und Filtrat und Waschwasser in einer Kristallisierschale auf dem Wasserbade zur Trockene verdunstet. Der bei 120° getrocknete Rückstand wog 0,1686 g. Es waren demnach, da 1 g Chinintrihydrat 0,86 g Chininanhydrid entspricht, 19,60% des zugesetzten Chinins in Lösung gegangen.

Flamini (3) fand bei zwei Versuchen, welche er mit Magensaft und Chinintannat von 32% Chiningehalt ausführte, daß einmal 19,00%, das andere Mal 20,94% der zugesetzten Chininmenge sich im Magensafte gelöst hatten. Diese Zahlen zeigen eine auffallende Übereinstimmung mit den von uns erhaltenen Resultaten.

Der größte Bruchteil von per os dem menschlichen Organismus zugeführten Chinins wird nach Kerner und Thau in den ersten 6 Stunden, nach Garafalo in den ersten $1\frac{1}{2}$ bis 4 Stunden, nach Kleine zwischen der dritten und sechsten Stunde mit dem Harn ausgeschieden. Mariani (4) fand, daß nach Einführung des Chinins bei leerem Magen das Maximum der Ausscheidung während der ersten 6 Stunden, bei vollem Magen dagegen zwischen der sechsten und zwölften Stunde erfolgte. Berücksichtigt man, daß die dem Magen zugeführten Speisen in diesem wohl kaum länger verweilen als 5 Stunden, so darf man wohl aus den Beobachtungen Marianis den Schluß ziehen, daß bei Zuführung des Chinins mit der Speise der Hauptanteil des Chinins im Dünndarm zur Resorption gelangt. Aus dem erheblichen Bruchteil jedoch, welcher unter denselben Verhältnissen schon in den ersten 6 Stunden mit dem Harn wieder eliminiert wird, läßt sich folgern, daß auch der Magen in wesentlichem Maße an der Resorption teilnimmt. Bei einem Versuche, welchen einer von uns an sich selbst anstellte und bei welchem 1 g Chinin. pur. amorphum während der Mahlzeit eingenommen wurde, ergab sich ebenfalls eine wesentliche Verzögerung der Ausscheidung, was auf eine behinderte Resorption schließen ließ und die Ergebnisse anderer Autoren bestätigte. Die erhaltenen Resultate werden wir bei Besprechung der Ausscheidung genauer angeben.

Von älteren Autoren wurde angenommen, daß der Darm gar nicht oder nur in geringem Maße an der Resorption beteiligt wäre. Malinin (7) meinte, daß das, was von Chininsalzen im Magen nicht zur Resorption gelange, wegen der Unlöslichkeit der Verbindungen

des Chinins mit den Gallensäuren den ferneren Teil des Darmtraktus nutzlos passiere und per rectum ausgeschieden würde. Kerner (1) schrieb den Gallensäuren eine ähnliche Wirkung zu. Daß diese Annahmen nicht zutreffend sind, geht zunächst daraus hervor, daß die Ausscheidung erheblicher Mengen Chinins, namentlich wenn dies während der Mahlzeit verabreicht wurde, auch noch 12 Stunden nach der Einführung erfolgt und erst nach 48 Stunden die ausgeschiedene Menge sehr gering wird, wobei zu berücksichtigen ist, daß nach unseren Untersuchungen eine Aufspeicherung größerer Chininmengen in den anderen Organen nicht stattfindet und auch das Blut stets nur geringe Mengen enthält, somit also das zur Ausscheidung gelangende Chinin seiner Hauptmenge nach nur aus dem Darmkanal der Zirkulation zugeführt werden kann. Ferner aber spricht folgendes gegen die Richtigkeit der erwähnten Annahmen, die Galle vermöge Chinin und seine Salze nicht zu lösen, oder gäbe eine unlösliche Fällung mit diesen. Mariani (4) entnahm einer mit Chinin behandelten Kranken, welche an einer Cholecystitis operiert war, durch Einführung eines Katheters einmal 100 ccm und später noch einmal 130 ccm Galle. Er fand in dem ersten Anteil 0,007, in dem zweiten 0,004 Chinin. Flamini (3) fand bei der Behandlung von Chinintannat mit Galle, daß 60% der angewandten Chininmenge aufgelöst wurde.

Ein von uns zur Erforschung der Löslichkeit des Chinins in der Galle angestellter Versuch nahm folgenden Verlauf:

50 ccm Rindergalle wurden mit 1 g Chininum purum amorphum versetzt und durch Umrühren gut gemischt. Die Mischung wurde dann 2 Stunden lang im Brutofen unter öfterem Umrühren einer Temperatur von 37° ausgesetzt und durch Baumwolle unter Benutzung der Wasserluftpumpe filtriert. Die Baumwolle mit dem Rückstande wurde mit einer geringen Menge kalten Wassers gut ausgewaschen, das Waschwasser mit dem Filtrat vereinigt, dann die klare Flüssigkeit mit Natronlauge bis zur deutlichen Alkaleszenz versetzt und dreimal mit reichlichen Mengen Äther ausgeschüttelt. Die mittels des Scheidetrichters abgeschiedenen Ätherauszüge wurden durch Destillation vom Äther befreit, der Rückstand mit 96% Alkohol aufgenommen und in einem Porzellanschälchen auf dem Wasserbade zur Trockene verdampft. Der verbleibende Rückstand wurde weiter mit etwas schwefelsaurem Wasser aufgenommen, filtriert und ausgewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden hierauf bis zur deutlich alkalischen Reaktion mit Natronlauge versetzt, wodurch ein starker Niederschlag hervorgerufen wurde. Es wurde nun dreimal mit Äther ausgeschüttelt, wobei die wässrige Flüssigkeit wieder völlig klar wurde. Die abgeschiedenen und filtrierten Ätherauszüge wurden der Destillation unterworfen, der Rückstand bei 120° getrocknet und gewogen. Sein Gewicht betrug 0,5424 g. Um die sich durch die dunkle Färbung des Rückstandes verratenden Verunreinigungen möglichst zu beseitigen, wurde der Rück-

stand nochmals in schwach schwefelsaurem Wasser gelöst, mit Natronlauge bis zur deutlichen Alkaleszenz versetzt und dreimal durch Schütteln mit Chloroform ausgezogen. Der aus den mittels des Scheidetrichters abgeschiedenen und filtrierten Chloroformauszügen durch Abdestillieren desselben erhaltene, bei 120° getrocknete, nur wenig gefärbte Rückstand wog 0,5130 g. Er wurde in der berechneten Menge Schwefelsäure gelöst, um das neutrale schwefelsaure Salz zu bilden. Die Lösung zeigte starke Fluoreszenz, gab die Thalleiochinreaktion und bei Zusatz von saurer Kaliumquecksilberjodidlösung eine starke, in der Siedhitze völlig lösliche Fällung, die beim Erkalten wieder auftrat. Beim langsamen Abdunsten der Lösung schieden sich die charakteristischen, seidenglänzenden Nadeln des Chininsulfats aus. Da 1 g Chinintrihydrat 0,86 Chininanhydrid entspricht und der in Lösung gegangene Anteil 0,5130 g wog, so waren demnach von der Galle 59,63% des zugesetzten Chinins gelöst worden. Diese Zahl ist der von Flamini bei Verwendung von Chinintannat gefundenen (60%) fast gleich.

Ein nicht zu unterschätzendes Argument für die Annahme, daß der größte Anteil des per os eingeführten Chinins in dem Dünndarme zur Resorption gelangt, bieten auch die rein subjektiven Erscheinungen. Bei allen unseren Versuchen war der sogenannte Chininrausch, der sich in bekannter Weise durch nervöse Störungen (Ohrensausen, Übelkeit, Zittern) äußerte, am ausgesprochensten zwischen der dritten und sechsten Stunde nach Einführung des Chinins auf leeren Magen, nach Einnehmen des Alkaloids während der Mahlzeit zwischen der sechsten und neunten Stunde.

Wie groß schließlich der Anteil ist, welcher von dem per os eingeführten Chinin beziehungsweise dessen Salzen in den untersten Darmpartien (Dickdarm, Grimmdarm, Mastdarm) zur Absorptioa gelangt, ist mit Sicherheit schwer festzustellen. Es spricht aber vieles dafür, daß es nur ein kleiner Bruchteil der gesamten eingenommenen Menge ist, zunächst der Umstand, daß die Ausscheidung mit dem Harn im allgemeinen 12 Stunden nach Einführung des Chinins bei leerem Magen erheblich nachläßt und die so eliminierte Menge nach den uns vorliegenden Analysenresultaten zwischen der zwölften und vierundzwanzigsten Stunde ungefähr dem Quantum gleich ist, welches zwischen der sechsten und zwölften Stunde ausgeschieden wird. Eine fernere Stütze für die Annahme, daß die in den unteren Darmpartien resorbierten Chininmengen gering sind, liegt in der relativ geringen Absorption des Chinins bei der Applikation per clysma. Kleine (2) fand, daß bei der Injektion von 2 g Chinin. hydrochloric., die in 100 ccm Wasser gelöst waren, die in den ersten 24 Stunden wieder ausgeschiedene Menge Chinins im Mittel 17,55% betrug, während bei der Einführung per os durchschnittlich in demselben Zeitraum wenigstens 25% zur Ausscheidung gelangen. Ein

von uns mit Chinin angestellter Versuch, bei welchem das dem Patienten applizierte Clysma aus

Chinin. pur. amorph. 1 g
Gummi arabic. } 5 g
Amyli tritici }
Aquae dest. 25 g
Tinct. opii simpl. gutt. 20

bestand, gab folgendes Ergebnis: Die in 24 Stunden gelassene Harnmenge betrug 885 ccm. Der Harn gab mit Kaliumquecksilberjodid eine ausgesprochene Chininreaktion, und zwar war diese am ausgesprochensten bei dem 4 Stunden nach der Einführung gelassenen Anteil. Aus der gesamten Harnmenge wurden durch wiederholtes Ausäthern 0,0496 g Chininanhydrid gewonnen, also 5,7% der eingespritzten Menge. Diese sehr geringe Resorption ist wohl in erster Linie darauf zurückzuführen, daß das in Emulsion befindliche Chininpräparat mit den Wandungen des Darmes wegen dessen geringer Bewegung nur teilweise in Berührung kommen konnte. Auch war nicht mit Sicherheit festzustellen, ob der gesamte in 24 Stunden ausgeschiedene Harn des Patienten gesammelt worden war. Bei der geringen Menge des Urins lag der Verdacht vor, daß der Kranke Harn bei der Defäkation oder auch sonst gelassen hatte, der auf diese Weise verloren gegangen war.

Berücksichtigt man schließlich, daß bei der relativ energischen Resorptionsfähigkeit des Magens und des Dünndarms die in den unteren Darmabschnitt gelangte Chininmenge hierdurch schon bedeutend reduziert ist, so gewinnt die Annahme, daß der Magen und besonders der Dünndarm bei weitem am meisten an der Resorption beteiligt sind, die größte Wahrscheinlichkeit.

Zweifellos aber erscheint es, daß die Resorption unter normalen Verhältnissen eine sehr gründliche ist, denn die mit den Fäces ausgeschiedenen Chininmengen sind nach den uns vorliegenden Analysen durchweg sehr gering. Kerner (1) fand nur Spuren, Merkel (8) kein Chinin, Kleine (2) höchstens 0,3%. Mariani (4) 2,67—3,13%, Flamini (3) (bei Anwendung von Chinintannat) 8—15% der eingeführten Chininmenge, Schmitz (9) nur Spuren. Bei den von uns ausgeführten Fäcesanalysen, auf welche wir bei der Besprechung der Ausscheidung des Chinins näher eingehen werden, wurden nur Spuren des Alkaloids aufgefunden, welche zwar hinreichten, um eine deutliche Thalleiochinreaktion zu liefern, sich dagegen der Wägung ihrer Geringfügig-

keit wegen entzogen. Hervorzuheben ist hierbei, daß dies auch bei der Darreichung des in Wasser fast unlöslichen Chinintrihydrats der Fall war.

b) Verhalten des resorbierten Chinins im Blute. Um zu erforschen, in welchen Mengen sich Chinin unter bestimmten Umständen im Blute findet und wie es sich in physikalischem und chemischem Sinne den Komponenten des Blutes gegenüber verhält, wurden eine Anzahl von Versuchen sowohl in vitro wie auch an Tieren, vorwiegend an Hunden angestellt.

Zunächst untersuchten wir das Verhalten von aus Schweineblut gewonnenem Serum gegen annähernd gesättigte Lösungen verschiedener Chininsalze. Es wurden hierbei je 5 ccm Serum mit 5 ccm der Lösungen von Chininsalzen in Reagenzgläsern gemischt. Über die hierbei obwaltenden Verhältnisse und die beobachteten Veränderungen in dem vor dem Zusatze klaren Serum geben wir nachstehend eine Übersicht:

Chininsalz	Lösungsverhältnis ccm	5 ccm Lösung enthalten an wasserfreiem Chinin g	Sofort	Nach 24 Stunden
Chininum hydrochloricum	1 : 36	0,117	Starke Fällung	Starker Niederschlag
Chininum dihydrochloricum	1 : 2	1,814	Schwache Trübung	Opalisierende Gelatine
Chininum lacticum	1,16 : 10	0,455	Trübung	Trübung
Chininum dihydrochlor. carbamidat.	1 : 2	1,480	Klare Flüssigkeit	Opalisierende Gelatine
Chininum bisulfuricum cryst.	1 : 9	0,370	Starke Fällung	Starker Niederschlag

Auf eine zweite mit menschlichem Serum ausgeführte Versuchsreihe, welche sehr ähnliche Ergebnisse aufwies, kommen wir bei der Besprechung der subkutanen Anwendung des Chinins zurück. Aus dem Verhalten des Serums zu den angewandten, relativ konzentrierten Chininlösungen ergibt sich, daß keines der zu den Reaktionen benutzten Chininsalzen eine klare Lösung lieferte. Dies trat nach 24 Stunden bei den meisten Chininsalzen noch in sehr verstärktem Maße in Erscheinung. Die einzelnen Salze verhielten sich hierbei sehr verschieden. Während bei einigen eine Fällung sofort eintrat, blieb die Mischung bei anderen anfangs klar, ver-

wandelte sich aber später in eine gelatinartige Masse, deren Opaleszenz auf die Ausscheidung von Chinin in sehr kleinen Partikeln schließen ließ. Jedenfalls zeigte sich bei sämtlichen Chininsalzen, daß sie im Serum in der zur Anwendung gelangten Konzentration nicht löslich waren. Als am löslichsten erwiesen sich Chininum lacticum und Chininum bihydrochloric. carbamidat.

Um zu prüfen, ob das Serum etwa wie die Galle ein größeres Lösungsvermögen für reines Chinin besäße, wurde 1 g Chinintrihydrat (Chininum pur. amorph.) mit 50 ccm Schweineblutserum gemischt, die Mischung 2 Stunden lang im Brutofen auf 37° erwärmt und hierauf nach dem Erkalten auf 15° durch Baumwolle filtriert und mittels der Saugpumpe alle Flüssigkeit gut abgesogen. Das völlig klare Filtrat wurde dann mit Natronlauge bis zur ausgesprochenen Alkaleszenz versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Der durch Abdestillieren des Äthers erhaltene Rückstand wurde in 60% Alkohol gelöst, filtriert und das Filter ausgewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden auf dem Wasserbade schließlich zur Trockene verdampft. Der bei 120° getrocknete Rückstand wog 0,0672 g. Das Lösungsverhältnis des wasserfreien Chinins im Serum war demnach 0,1344 : 100, während es für Wasser etwa 0,118 : 100 bei 15° beträgt. Es löst also Schweineblutserum etwas mehr Chinin als Wasser.

Zwei weitere Versuche, durch welche die chemische Einwirkung des Chinins auf die Erythrozyten beziehungsweise auf das Hämoglobin festgestellt werden sollte, wurden in folgender Weise vorgenommen:

Gleiche Teile von frischem defibriniertem Schweineblute und einer wässrigen Lösung von salzsaurem Chinin 1 : 35 wurden in einem Becherglase gemischt. Die Mischung verfärbte sich sofort, nahm nach kurzer Zeit eine gelatinöse Konsistenz und braune Farbe an und wurde im Verlaufe von etwa einem Monat schwarzbraun und sehr konsistent. Diese Masse war zum Teil in Alkohol löslich. Beim freiwilligen Verdunsten der alkoholischen Lösung im Kristallisierschälchen hinterblieb eine sich in Lamellen von den Wandungen des Schälchens ablösender, brauner Rückstand, der mit verschiedenen Lösungsmitteln behandelt wurde, um ihn eventuell in Kristallen zu erhalten. Alle diese Versuche waren indessen erfolglos. Entweder erwies sich der makroskopisch und mikroskopisch geprüfte Rückstand als amorph, oder der aus der alkoholischen Lösung erhaltene Rückstand löste sich nur in verschwindender Menge oder gar nicht in den versuchten Lösungsmitteln (Äther, Chloroform, Benzol, Petroleumäther, Essigäther). In der ursprünglichen Mischung des Blutes mit Chininlösung konnten wir bei wiederholter Untersuchung nach Stunden, Tagen und Wochen wäh-

render Einwirkung keine Kristalle, weder makroskopische noch mikroskopische, entdecken, wie solche von Marx (23) beobachtet und beschrieben worden sind. Sie waren der Beschreibung nach makroskopisch, braungoldig, von der Form eines Mauerpfeileraufsatzes oder Zeltes und wurden bei der Einwirkung einer heiß gesättigten Lösung von Chinin. hydrochloric. auf Blut nach vier Tagen in der Mischung aufgefunden. Da Marx eine chemische Untersuchung der Kristalle, die geeignet gewesen wäre, deren Konstitution festzustellen, nicht ausgeführt hat, so liegt die Möglichkeit vor, daß die von ihm beobachteten Kristalle beim Erkalten ausgeschiedenes und durch Aufnahme von etwas Blutfarbstoff gelb gefärbtes Chininsalz waren.

Bei einem zweiten Versuch wurde mit einer noch konzentrierteren Chininlösung und mit einer vom Serum befreiten Hämoglobinlösung gearbeitet. Hierbei wurde in folgender Weise verfahren: Frisches defibriniertes Schweineblut wurde zunächst zentrifugiert. Die durch Abhebern des überstehenden Serums von diesem getrennten Blutkörperchen wurden durch wiederholtes Aufschwemmen in physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %) und hieran angeschlossenes Zentrifugieren möglichst vom Serum befreit und dann mit Wasser ausgelaugt. Durch nochmaliges Zentrifugieren wurde die so erhaltene Hämoglobinlösung vom Stroma getrennt und von diesem durch vorsichtiges Abhebern geschieden. Je 50 ccm der so gewonnenen Hämoglobinlösung und einer Lösung von gleichen Gewichtsteilen zweifach salzsauren Chinins und Wasser wurden hierauf in einem Becherglase gemischt. Die Mischung wurde sofort bräunlich, bildete nach 24 Stunden eine braune Gallerte und hatte nach 2 Tagen eine schwarzbraune Farbe angenommen. Beim Behandeln mit 96 % Alkohol löste sich ein Teil. Dieser hinterblieb beim freiwilligen Eindunsten als amorpher Rückstand und konnte auch bei Anwendung anderer Lösungsmittel nicht in kristallisiertem Zustande erhalten werden. Befreite man die ursprünglich erhaltene gelatinöse Substanz durch wiederholtes Aufschwemmen in Wasser und Zentrifugieren von dem Überschusse des Chinins, so hinterblieb ein in Alkohol unlöslicher Rückstand. Dieser war dagegen löslich in durch Zusatz von Kalilauge schwach alkalisch gemachtem 96 % Alkohol und in schwacher Kalilauge, teilweise löslich in Essigsäure und sehr wenig löslich in mit etwas Ammoniak versetztem Alkohol. Alle anderen gebräuchlichen Lösungsmittel nahmen nichts auf.

Der Endzweck dieser Versuche durch Einwirkung der angewandten Chininsalze auf Blut oder Hämoglobin möglicherweise chemisch gut definierbare Verbindungen des Chinins mit dem Blutfarbstoff, wie sie von Marx angenommen werden, zu erhalten, war demnach als gescheitert zu betrachten, und unsere Bestrebungen haben nach dieser Richtung nur negative Resultate aufzuweisen.

Um über die in die Zirkulation übergehende Menge des per os eingeführten Chinins oder seiner Salze Anhaltspunkte zu gewinnen, wurden folgende Tierversuche angestellt:

1. Hund von mittlerer Größe erhielt per os 1 g Chinin. muriat. und war nach 24 Stunden am Eingehen. Das kurz vor dem Tode durch Öffnen der Carotis gewonnene und sofort defibrinierte Blut wurde zur Trennung von Serum und Blutkörperchen zentrifugiert.

Das Serum wurde durch Zusatz von Kalilauge deutlich alkalisch gemacht und dann mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Verdunsten des Äthers verbleibende Rückstand wurde mit schwach schwefelsaurem Wasser aufgenommen, filtriert und das Filtrat auf Chinin geprüft. Kaliumquecksilberjodid gab eine geringe, in der Siedehitze verschwindende Trübung, dagegen blieb die Thalleiochinreaktion aus.

Die abgeschiedenen Blutkörperchen wurden mit physiologischer Koohsalzlösung durchgeschüttelt und 15 Stunden lang bei Zimmertemperatur (ca. 18°) maceriert. Alsdann wurde durch erneutes Zentrifugieren eine Scheidung von Blutkörperchen und Flüssigkeit bewirkt, diese vorsichtig abgehebert, mit Natronlauge bis znr dentlich alkalischen Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der durch Abscheidung des Ätherauszuges und Verdnnsten des Äthers erhaltene Rückstand wurde in schwach schwefelsaurem Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat auf Chinin geprüft. Es trat weder durch Zusatz von Kalinmqnecksilberjodid eino Trübung ein, noch gab die Thalleiochinreaktion ein positives Resultat.

2. Hund von 4850 g Körpergewicht. Er erhielt täglich 0,5 g Chinin. muriat., zeigte am vierten Tage schwere Intoxikationserscheinungen und wurde am fünften Tage in der Agonie durch Öffnen der Carotis und Verbluten getötet. Das aufgefangene und defibrinierte Blut wurde wie beim ersten Hunde zentrifugiert. Serum sowie Blutkörperchen wurden getrennt in der vorstehend beschriebenen Weise behandelt und auf die Anwesenheit von Chinin geprüft.

Die aus dem Serum erhaltene Lösung gab weder die Thalleiochinreaktion, noch trat auf Zusatz von saurer Kaliumquecksilberjodidlösung eine Trübung ein. Auch die durch längeres Ausziehen der Blutkörperchen mit phys. Kochsalzlösung und Abzontrifugieren erhaltene Lösung gab ein negatives Resultat.

Die schließlich durch Extrahieren der Blutkörperchen mit destilliertem Wasser gewonnene Hämoglobinlösung zeigte ein gleiches Verhalten.

3. Hund von 15400 g Körpergewicht. Das Tier erhielt 15 Tage lang täglich 0,3 g Chininum purum amorphum, mit gehacktem Fleisch gemischt. Am 16. Tage, 24 Stunden nach der letzten Chiningabe, enthielt der Harn noch nachweisbare Mengen von Chinin, am 17. und 18. Tage erwies sich der Harn dagegen als chininfrei. Der Hund wurde nun durch Öffnen der Carotis und Verblntenlassen getötet, das aufgefangene Blut sofort zentrifugiert, um Blntkörperchen und Serum

voneinander zu trennen. Jeder dieser Blutbestandteile wurde nun für sich in der beschriebenen Weise zur Abscheidung des Chinins weiter behandelt. Die schließlich gewonnenen Lösungen verhielten sich beide gleich. Sie zeigten keine Fluorenszenz, gaben keine Trübung mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung und auch die Thalleiochinreaktion blieb bei beiden aus.

Bei einem vierten Hunde, welcher zunächst 3 g Chinin. purum amorph. per Schlundsonde erhalten hatte, war nach einer halben Stunde Erbrechen eingetreten. Er erhielt dann noch 2 g Chinin. hydrochloric. carbamidat in subkutaner Injektion und wurde $1^1/_4$ Stunde später durch Verblutenlassen getötet. In diesem Falle, den wir bei dem Kapitel „Subkutane Anwendung des Chinins" eingehender erörtern werden, wurden sowohl im Serum wie in den Blutkörperchen Spuren von Chinin durch Kaliumquecksilberjodid nachgewiesen.

Bei unseren drei Tierversuchen, bei denen Chinin per os eingeführt worden war, fanden wir dieses somit nur ein einziges Mal (nach Verabreichung einer letalen Dosis) in sehr geringen Mengen im Blut wieder und zwar nicht in den Blutkörperchen, sondern im Serum.

Man muß hieraus schließen, daß bei der Resorption vom Magendarmkanal aus immer nur sehr geringe Mengen von Chinin vom Blute aufgenommen, diese schnell entweder zerstört oder an andere Organe abgegeben werden und ebenso schnell wieder neue Spuren Chinins in die Blutbahn übergehen. Nur auf diese Weise läßt sich der Umstand erklären, daß sich in einem gegebenen Augenblicke nur Spuren von Chinin im Blute finden, während der in relativ kurzer Zeit angesammelte Harn verhältnismäßig erhebliche Mengen des Alkoloids enthält. Daß die sich im Blute in einem gegebenen Augenblicke befindende Chininmenge nur eine äußerst geringe sein kann, ergibt sich aus folgender Betrachtung: Der zu unserem Versuch Nr. 2 verwandte Hund wog 4850 g. Angenommen, daß die in dem Tiere enthaltende Blutmenge $^1/_{13}$ des Körpergewichts betragen hätte, wie dies beim Menschen etwa zutrifft, so wäre diese 373 g. Von dieser Menge gelangten 200 g zur Untersuchung, bei welcher mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung kein Chinin mehr nachweisbar war. Die Reaktionsgrenze dieser Lösung liegt aber bei 1 : 200000. Es müßte demnach die in 373 g Blut enthaltene Menge weniger als 0,00018 g betragen haben.

Dürfte man aus dem unter 1. angeführten Tierversuche allgemeine Schlüsse ziehen, so müßte man folgern, daß das Serum allein alles vom Blut aufgenommene Chinin, oder doch die Hauptmenge desselben enthält, denn in diesem Falle konnte das Alkaloid nur im Serum und nicht in den Blutkörperchen festgestellt werden.

In Anbetracht der außerordentlich geringen und bestenfalls nur durch Kaliumquecksilberjodid nachweisbaren Spuren des Alkaloids im Blute wird es fraglich sein, ob man zu der Annahme berechtigt ist, daß die Abtötung der Malariaparasiten in den peripheren Teilen des Gefäßsystems vor sich geht. Binz (10) gibt an, daß Paramecien bei Anwendung einer Chininlösung von 1 : 20000 schon nach 5 Minuten beginnende Lähmung zeigten und nach 2 Stunden bewegungslos waren; Turbellarien starben schon bei Einwirkung einer Lösung 1 : 100000 in wenigen Stunden. Die Giftwirkung des Alkaloids auf Malariaparasiten müßte noch eine stärkere sein, da bei unserem Versuch 2. trotz Einführung toxisch wirkendor Chininmengen in 100000 Teilen Blut sicher nicht mehr als 0,0482 Teile des Alkaloids anwesend sein konnte. Die später eingehender beschriebenen Versuche, welche zeigen, daß sich eingenommenes Chinin, wenn auch in geringen, immerhin aber verhältnismäßig viel größeren Mengen als im Blut in gewissen Organen, besonders in der Nebenniere, vorfindet, machen es vielmehr wahrscheinlich, daß die Abtötung der Parasiten vorzugsweise in diesen Organen erfolgt.

c) Verhalten des Chinins in den Organen. Um uns über das fernere Schicksal des resorbierten und in die Zirkulation übergegangenen Chinins Klarheit zu schaffen, soweit dies bei den obwaltenden sehr komplizierten Verhältnissen möglich ist, haben wir eine Anzahl von Tierversuchen angestellt, welche an Hunden in folgender Weise vorgenommen wurden. Die Versuchstiere wurden entweder mit großen letal wirkenden oder mit mittleren, toxischen oder auch mit kleineren Gaben, die längere Zeit hindurch gut vertragen wurden, behandelt. Die Hunde, welche große und mittlere Chiningaben per os erhalten hatten, wurden während der Intoxikationserscheinungen durch Öffnen der Carotis und Verblutenlassen getötet. Bei dem mit kleineren Chiningaben behandelten Hunde warteten wir, bis kein Chinin mehr im Harne nachweisbar war, und töteten ihn dann in derselben Weise. Wir wählten diese Todesart teils, weil uns daran lag, auch das Blut auf seinen Chiningehalt zu prüfen, teils weil wir es für notwendig hielten, aus den zu untersuchenden Organen das Blut möglichst zu entfernen, damit etwa in diesem enthaltenes Chinin nicht zu Trugschlüssen Veranlassung gäbe. Die Organe wurden gewogen, in einer Fleischhackmaschine möglichst zerkleinert, und dann mit gereinigtem und geglühtem See-

sande in einer Reibschale möglichst fein zerrieben. Es wurden verschiedene Methoden angewandt, um etwa in den Organen anwesendes Chinin zu isolieren. Das Bestreben, ein möglichst zuverlässiges und gleichzeitig nicht zu umständliches Verfahren zu finden, veranlaßte uns hierzu. Bei Angabe der Ergebnisse werden wir dann zur Bezeichnung der angewandten Methode nur die betreffende römische Zahl beifügen, unter welcher das Verfahren im folgenden eingehend beschrieben ist.

Verfahren I. Die wie bereits angegeben zerkleinerten und mit Seesand zerriebenen Organe wurden mit Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt, in eine flache Schale gebracht und dann über den Organbrei unter Umrühren etwa eine halbe Stunde lang ein Kohlensäurestrom geleitet. Die Schale wurde nun in den Dampftrockenschrank gebracht und der Inhalt bei 100° völlig getrocknet. Der trockene Inhalt wurde dann von den Wandungen der Schale mit einem Spatel völlig losgelöst, in einer Reibschalo fein zerrieben und in einer Fließpapierpatrone 8—10 Stunden lang mit wasserfreien Äther im Soxhlet-Apparat ausgezogen. Der durch Abdestillieren des Äthers aus dem ätherischen Auszuge gewonnene trockene Rückstand wurde weiter in 50% Alkohol gelöst, filtriert, und das Filter gut mit Alkohol von 50% ausgewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden schließlich in einem Schälchen zur Trockene verdampft und der in sehr verdünnter Schwefelsäure (1 : 100) unter Erwärmen gelöste und nötigenfalls nochmals filtriorte Rückstand auf Chinin geprüft.

Verfahren II. Die zerkleinerten und mit Seesand zerriebenen Organe wurden mit der fünffachen Menge ihres Gewichtes 50% Alkohols in Stöpselgläser gebracht, verdünnte Schwefelsäuro bis zur stark sauren Reaktion zugesetzt und unter häufigem Umschütteln eine Woche lang bei 50° digeriert. Die Flüssigkeit wurde dann durch ein Rapidfilter abfiltriert, der Organbrei drei- bis viermal mit 50% Alkohol gewaschen und dann das gesamte Filtrat auf dem Wasserbade bis etwa auf 1/4 der anfangs zugesetzten Menge Alkohols verdampft. Der verbleibende wässrige Rückstand wurde nun mit Natriumkarbonat bis zur ausgesprochen alkalischen Reaktion versetzt, zur Trockene verdampft und mit 70% Alkohol wiederholt ausgezogen. Der aus dem filtrierten und dann auf dem Wasserbade zur Trockene verdampften alkoholischen Auszuge gewonnene Rückstand wurde mit schwefelsaurem Wasser aufgenommen, mit Natronlauge bis zur ausgesprochenen Alkaleszenz versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die abgeschiedenen und filtrierten Ätherauszüge wurden sodann der Destillation unterworfen, der Rückstand mit 96% Alkohol aufgenommen, filtriert und das Filter gut ausgewaschen. Der durch Verdampfen des mit dem Waschwasser vereinigten Filtrates erhaltene und in sehr verdünnter Schwefelsäure (1 : 100) gelöste Rückstand wurde nach der Filtration der Lösung zur Prüfung auf Chinin verwandt.

Verfahren III ist eine Modifikation des vorstehenden. Es wurde bei diesem die alkoholische Lösung, welche durch Ausziehen des mit Natriumkarbonat alkalisch gemachten Rückstandes mit 70% Alkohol gewonnen worden war, nach der Filtration zur Trockene verdampft und der Rückstand in einer geringen Menge 60% Alkohols unter schwachem Erwärmen gelöst. Die Hälfte dieser Lösung wurde hierauf mit genau so viel sehr verdünnter Schwefelsäure versetzt, daß

Kongopapier durch ein Tröpfchen der Lösung einen blauen Farbenumschlag erfuhr, und dann die andere Hälfte hinzugegeben. Die Flüssigkeit wurde nun nach Zusatz von gereinigtem Seesand zur Trockene verdampft, im Dampftrockenschrank gut ausgetrocknet und in einer Fließpapierpatrone im Soxhlet-Apparat mit einer Mischung von 2 Raumteilen Chloroform und 1 Raumteil absoluten Alkohols 8 bis 10 Stunden lang ausgezogen. Der beim Abdestillieren der Extraktionsflüssigkeit zurückgebliebene Rückstand wurde in 50% Alkohol unter schwachem Erwärmen gelöst, die Lösung filtriert und zu den Reaktionen auf Chinin verwandt.

Verfahren IV. Hierbei wurden die zerkleinerten und mit gereinigtem Seesand zerriebenen Organe mit der fünffachen Menge ihres Gewichtes 50% Alkohols, dem ein Volumprozent konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt war, durch siebentätiges Digerieren in Stöpselflaschen bei 50° ausgezogen. Der alkoholische Auszug wurde dann mittels Filtration durch ein Rapidfilter von dem Organbrei getrennt, dieser wiederholt ausgewaschen und das Gesamtfiltrat in einer Porzellanschale bis auf etwa ⅓ der ursprünglich zugesetzten Menge Alkohols verdampft. Der saure wässrige Rückstand wurde nochmals filtriert, das Filter gut ausgewaschen und das mit dem Waschwasser vereinigte Filtrat, nachdem Natronlauge bis zur deutlichen Alkaleszenz zugesetzt worden war, dreimal mit reichlichen Mengen Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten und filtrierten Ätherauszüge wurden sodann der Destillation unterworfen, der verbleibende trockene Rückstand unter Erwärmen in 60% Alkohol gelöst, die Lösung filtriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde schließlich in sehr verdünnter Schwefelsäure (1 : 100) gelöst und die Lösung nochmals filtriert. Sie war dann meistens nur sehr wenig gefärbt und zur Prüfung auf Chinin mit den üblichen Reagentien geeignet. Um eine etwaige Fluoreszens besser wahrzunehmen, empfahl es sich jedoch, die Lösung durch Zusatz einer geringen Menge Tierkohle, die durch Schlemmen in Wasser fein suspendiert war, in der üblichen Weise durch Aufkochen, Erkaltenlassen und Filtrieren völlig zu entfärben.

Von den hier beschriebenen Methoden möchten wir die letzte unter IV angeführte als die bequemste und gleichzeitig zuverlässigste empfehlen.

Einen Übelstand des Vorfahrens bildet die Tendenz der wässrigen Organauszüge, mit Äther eine sehr beständige Emulsion einzugehen, doch gelingt es, bei Anwendung von engen und entsprechend hohen Zylindern zur Ausschüttelung und Zusatz von etwas 96% Alkohol diesem Fehler wirksam zu begegnen. Um dies Verfahren auf seine Brauchbarkeit zu prüfen, wurden die Organe wiederholt mit geringen Mengen Chinin versetzt, in der angegebenen Weise behandelt, und die hierbei schließlich resultierenden Lösungen auf Chinin geprüft. Wir beobachteten bei diesen stets starke blaue Fluoreszenz, starke Reaktion mit Kaliumquecksilberjodid, sowie ausgesprochene Thalleiochinreaktion. Bei einer Prüfung auf die quantitative Leistungsfähigkeit der Methode wurden 45 g Niere mit 0,043 g wasserfreier Chininbase versetzt. Wiedererhalten wurden 0,0415 g, also 96,51% der zugesetzten Menge.

Wir haben uns bemüht, das Chinin, welches sich in den Organen fand, auch quantitativ zu bestimmen, doch

scheiterten die wiederholt zu diesem Zwecke unternommenen Versuche an der unüberwindlichen Schwierigkeit, die sehr geringen Mengen des Alkaloids genügend rein zu erhalten, ohne bei der Reinigung Verlusten ausgesetzt zu sein, welche die Analysenergebnisse zu sehr beeinflußten. Wir erhielten bei diesen Bestimmungen Zahlen, die darauf hindeuten, daß die in den Organen enthaltenen Gewichtsmengen Chinins kaum mehr als Milligramme ausmachen. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen gestalteten sich folgendermaßen.

1. **Hund.** Körpergewicht 4850 g. Das Tier erhielt 4 Tage lang täglich 0,5 g Chinin. muriat. per os, zeigte am vierten Tage schwere Intoxikationserscheinungen, die am fünften noch sehr ausgesprochen waren und wurde an diesem durch Öffnen der Carotis und Verblutenlassen getötet. Die Organe wurden sofort mit nachstehendem Ergebnis auf Chinin untersucht.

Organ	Gewicht d. Organs g	Verwandte Menge g	Verfahren	Fluoreszenz	Reaktionen	
					Saure Kalinmquecksilberjodidlösung	Thalleiochin
Gehirn . .	52	16	I	Keine	Negativ	Negativ
Nieren . .	31	16	I	Ausgesprochen	Starke Trübung	Dentliche Reaktion
Leber . .	153	33	I	Keine	Negativ	Negativ
Gallenblase	2,1	2,1	I	"	"	"
Milz . . .	11,3	11,3	I	"	"	"

Bei diesem ersten Versuche, den wir anstellten, wurde meistens nur ein Teil der Organe zur Untersuchung verwandt. Wir glaubten, daß dieser genügend zum Nachweise etwaigen Chinins sein würde, müssen aber einräumen, daß es unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die Mengen des Alkaloids, welche von uns überhaupt in den Organen gefunden wurden, sehr geringe waren, zweckmäßiger gewesen wäre, die gesamten Organe zu verwenden. Vielleicht wäre der Befund hierbei ein anderer gewesen.

2. **Hund.** Körpergewicht 5700 g. Es wurden ihm zunächst mittels der Schlundsonde 3 g Chinin. pur. amorph., welches mit Wasser gut verrieben war, beigebracht. Nach einer halben Stunde wurde durch heftiges Erbrechen der Magen, und zwar nach der Menge des Erbrochenen zu schließen, völlig entleert. Hierauf wurde dem Tiere eine Lösung von 2 g Chinin. hydrochloric. carbamidat in 20 cm Wasser gelöst unter die Haut eingespritzt. Es traten nach etwa einer Stunde ausgesprochene Vergiftungserscheinungen ein, die sich schnell steigerten und denen das Versuchstier zu erliegen drohte. Etwa 1¹/₄ Stunde nach der subkutanen Injektion wurde der Hund durch Öffnen der Carotis und Verblutenlassen getötet. Bei der Untersuchung der sofort entnommenen Organe erhielten wir folgende Resultate:

Organ	Gewicht d. Organs g	Verwandte Menge g	Verfahren	Fluores-zenz	Reaktionen	
					Saure Kalium-quecksilber-jodid-Lösung	Thalleiochin
Gehirn . .	48	46,5	II	Deutlich	Niederschlag	Ausgesprochen
Nieren . .	38	34	II	Keine	Negativ	Negativ
Nebennieren	0,6	0,6	IV	Stark	Niederschlag	Sehr ausgesprochen
Leber . .	202	194,5	II	Stark	Niederschlag	Ausgesprochen
Gallenblase .	6	6	IV	Schwach	Trübung	Deutlich
Milz . . .	15	12,2	III	Stark	Starke Trübung	Ausgesprochen

Wir haben diesen Versuch, obschon die Einführung des Chinins nicht ausschließlich durch den Mund geschah und das in den Organen aufgefundene Chinin wahrscheinlich der Hauptmenge nach der subkutanen Einspritzung entstammt, hier angeführt, weil es sich in diesem Falle um eine akute Vergiftung handelte und es uns lehrreich schien, den hierdurch bedingten Befund dem bei Anwendung kleinerer Chinindosen beobachteten gegenüberzustellen.

3. Hund. Körpergewicht 15400 g. Es wurden dem Tiere 15 Tage lang täglich 0,3 g Chinin. pur. amorph. mit der Nahrung (gehacktem Fleisch) gemischt beigebracht. Am 16. Tage enthielt der Harn noch Chinin, am 17. und 18. Tage war keins mehr im Urin nachzuweisen. Dem am 18. Tage durch Öffnen der Carotis und Verblutenlassen getöteten Hunde wurden die nachstehend aufgeführten Organe sofort entnommen und untersucht. Der Befund war folgender:

Organ	Gewicht d. Organs g	Verwandte Menge g	Verfahren	Fluores-zenz	Reaktionen	
					Saure Kalium-quecksilberjodid-Lösung	Thal-leiochin
Gehirn	70	70	IV	Keine	Negativ	Negativ
Nieren	44	41	"	Deutlich	Trübung	"
Nebennieren . .	1,2	1,2	"	Schwach	Geringe Trübung	"
Leber	230	218	"	Schwach	Geringe Trübung	"
Gallenblase . .	—	—	"	Keine	Negativ	"
Milz	15	12	"	"	"	"
Cervical-Drüsen .	13	11	"	"	"	"
Lunge	—	11,5	"	"	"	"
Muskelfleisch . .	—	37,5	"	"	"	"

Wir bemerken, daß wir bei Anstellung der Reaktion mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung den Ausfall nur als positiv angesehen haben, wenn eine entstandene Trübung oder ein gebildeter Niederschlag in der Siedhitze verschwand und sich beim Erkalten wieder einstellte.

Bei Betrachtung der vorstehenden Untersuchungsergebnisse ist zunächst zu bemerken, daß bei Einführung größerer Chinindosen eine, wenn auch geringe Akkumulation des Alka-

loids in Gehirn, Leber, Milz, Nieren und Nebennieren stattfindet (Hund 1). Der Gehalt an Chinin der Galle stammt wohl aus der Leber. Beachtenswert ist ferner, daß das Chiuin relativ schnell wieder aus allen Organen verschwindet, mit Ausnahme der Nieren und Nebennieren (Hund 1 und 3), welche es am längsten zurückzuhalten scheinen. Auch in der Leber scheinen sich Spuren von Chinin länger zu halten. Auffallend ist, daß bei dem 2. Hunde, der eine letale Dosis Chinin subkutan erhielt, die Nieren keine nachweisbaren Mengen von Chinin enthielten, während die Nebennieren von diesem relativ große Mengen aufgespeichert hatten. Man muß hiernach wohl annehmen, daß infolge der sehr bald nach der Einführung des Chinins erfolgten Tötung des Versuchstieres die Zeit zu kurz war, um nachweisbare Mengen des Alkaloids bis zu dieser Austrittspforte zu befördern und hier anzusammeln. Es wäre voreilig, aus den Resultaten unserer Untersuchungen weitere Schlüsse zu ziehen und an der Hand eines so wenig umfangreichen Untersuchungsmaterials sich zu allgemeinen Schlußfolgerungen verleiten zu lassen. Ob die Aufspaltung des Chinins in der Leber vor sich geht, wie Mariani und Heger (1) meinen, oder ob andere Organe hierbei beteiligt sind, ob die Zerstörung des Alkaloids von ein und demselben Organ begonuen und vollendet wird, oder ob sie in verschiedenen Phasen erfolgt und hierbei verschiedene Organe sich derart in die Arbeit teilen, daß jedem von ihnen eine besondere Rolle bei diesem Prozesse zufällt, bleibt nach wie vor dunkel. Unsere Versuche haben nach dieser Richtung keinerlei Aufschlüsse gebracht, ein Mißerfolg, der in Anbetracht der sehr komplizierten Vorgänge und der Schwierigkeit, sie zu beobachten und richtig zu deuten, wohl erklärlich ist.

d) Ausscheidung des Chinius mit dem Harne. Hinsichtlich der Ausscheidung des Chinins oder etwaiger Umwandlungsprodukte desselben durch den Harn waren die Forschungsergebnisse bis vor nicht langer Zeit noch recht widerspruchsvolle und verworrene, und erst in neuerer Zeit ist durch die Untersuchungen von Kleine, Mariani, Flamini und Schmitz mehr Klarheit in diese Frage gekommen. Die erwähnten Widersprüche bezogen sich nicht nur auf die Menge des wieder zur Ausscheidung gelangenden Chinins oder der etwa durch den Stoffwechsel entstandenen Umwandlungsprodukte des Alkaloids, sondern auch auf deu chemischen Charakter und die chemische Zusammensetzung der betreffenden ausgeschiedenen Substanz.



Kerner (1) meinte, daß fast die Gesamtmenge des per os eingeführten Chinins wieder durch den Harn ausgeschieden würde und zwar teils als Chinin, teils aber auch in Gestalt von Umwandlungsprodukten desselben. Von diesen beschreibt er zwei, eines, welches er als amorphe Modifikation des Chinins bezeichnet und nicht genauer untersuchte, und ein zweites, welches er Dihydroxyl-Chinin nannte und für welches er die Formel $C_{20}H_{26}N_2O_4 + 4H_2O$ aufstellte. Letzteres hielt er für identisch mit dem Körper, welcher durch Oxydation von Chinin mit Kaliumpermanganat entsteht, dem Chitenin.

Merkel (8) behandelte Hunde mit Chinin und isolierte aus dem Harn zwei Körper, einen mit basischen und einen anderen mit saurem Charakter, welche er als Stoffwechselprodukte des Chinins ansprach.

Frühere Arbeiten über denselben Gegenstand von Landerer (11), Vallée (11), Quevenne (13), Herapath (14), Briquet (15), Vitali (16) und Thau (17) hatten das Ergebnis gehabt, daß nach Einführung des Chinins nur dieses und keine Umwandlungsprodukte desselben ausgeschieden würden. Thau fand ferner, daß von 4,46 g per os eingeführten Chinins 4,3 g wieder mit dem Harne ausgeschieden würden. Personne vertrat die Ansicht, daß etwa die Hälfte des eingenommenen Chinins im Organismus zerstört, die andere Hälfte aber als solches, ohne eine Veränderung zu erleiden, mit dem Harne wieder abging. Als Stütze für diese Behauptung legte er der Akademie in Paris am 27. August 1878 eine größere Menge (24 g) Chinins und seiner schwefelsauren Salze vor, welche er aus dem in einem längeren Zeitraum gesammelten Harn von mit Chinin behandelten Kranken isoliert hatte. Neuere Forschungen (Schmitz 9) bestätigten diese Ansicht, und auch unsere eigenen Untersuchungen lassen, wie wir weiterhin zeigen werden, keinen anderen Schluß zu.

Hinsichtlich des Verhältnisses des per os eingeführten und des mit dem Harne wieder ausgeschiedenen Chinins weisen die in letzter Zeit veröffentlichten Forschungsergebnisse eine viel größere Übereinstimmung als frühere Arbeiten auf.

Kleine (2) gibt folgende Zahlen an, wenn das Chinin morgens bei fast nüchternem Magen gegeben wurde.

Art und Größe der Chiningabe	Ausscheidung mit dem Harn innerhalb 24 Stunden nach Einführung		
	Wasserfreies Chinin	Entsprechend Chinin. muriat.	Verhältnis zur gereichten Menge
2 g Chinin hydrochlor.	0,4140 g	0,5067 g	25,34 %
2 g " "	0,3220 g	0,3941 g	19,71 %
2 g " "	0,1580 g	0,1934 g	9,67 %
1 g " "	0,2230 g	0,2729 g	27,29 %
1 g " "	0,2250 g	0,2754 g	27,54 %

Durchschnitt des innerhalb 24 Stunden nach Einführung per os mit dem Harne wieder ausgeschiedenen Chinins: 21,91 %.

Mariani (4) macht folgende Angaben über die Ausscheidung des Chinins, wenn dieses nüchtern eingegeben wurde.

Größe und Art der Gabe	Ausscheidung am 1. Tage (wasserfreies Chinin)	Ausscheidnng am 2. Tage (wasserfreies Chinin)
I. 1 g Chinin. bichydrochloric.	0,1728 g = 23,09 %	0,0818 g = 10,93 %
II. 1 g „ hydrochloric.	0,1000 g = 12,20 %	— —
III. 1 g „ hydrochloric.	0,2880 g = 34,89 %	0,0650 g = 7,90 %
IV. 1,2 g „ bihydrochloric.	0,1870 g = 20,75 %	0,0370 g = 4,11 %
V. 1 g „ „	0,1980 g = 27,46 %	— —
VI. 1 g „ „	0,1170 g = 15,90 %	0,0560 g = 7,48 %
V. 1 g „ „	0,2240 g = 29,90 %	0,0570 g = 7,61 %
VI. 1 g „ purum amorph. (Trihydrat)	0,1850 g = 21,50 %	0,0530 g = 6,18 %
VI. 1 g „ pur. amorph.	0,3140 g = 36,62 %	— —

Durchschnitt der Ausscheidung mit dem Harn in Verhältnis zum eingeführten Chinin am ersten Tage 24,70 %, am zweiten Tage 7,37 %.

Flamini (3) erhielt bei Anwendung des Chinintannats (Gehalt: 32 % $C_{20}H_{24}N_2O_2$) in Gaben von 2 g Chinin. tannic. in Pulver oder in Schokoladetabletten auf einmal folgende Werte für die Ausscheidung.

	I. 2 g Chinin. tannic. in Pulver (wasserfreies Chinin)	II. 2 g Chinin. tannic. in Schokoladetabletten (wasserfreies Chinin)
1. Tag	0,180 g = 28,12 %	0,135 g = 21,09 %
2. „	0,028 g = 4,37 %	0,055 g = 8,59 %
3. „	0,010 g = 1,56 %	0,007 g = 1,09 %
4. „	0,000 g = 0,00 %	0,000 g = 0,00 %
	0,218 g = 34,05 %	0,197 g = 30,77 %

Aus einer Anzahl untersuchter Fälle ergab sich als Mittel des mit dem Harn im ganzen ausgeschiedenen Chinins im Verhältnis zur eingeführten Menge bei Anwendung von Chininum tannicum in Pulver 42 %, in Schokoladetabletten 40 %. Flamini schließt hieraus, daß bei Anwendung von Chinintannat die Resorption zwar eine langsamere, aber keine im ganzen geringere als bei löslichen Chininsalzen wäre.

Bei den an sich selbst angestellten Versuchen fand Schmitz (9), daß von dem per os eingeführten Chinin durchschnittlich 28,7 % (26,6 bis 29,7) innerhalb von 48 Stunden mit dem Harn wieder ausgeschieden wurden, und zwar 19,5 % in den ersten und 9,2 % in den zweiten 24 Stunden.

Aus den von uns vorgenommenen Versuchen und quantitativen Bestimmungen ergaben sich, wie aus den auf Seite 49, 50 u. 52 angeführten Tabellen I, II und III im einzelnen ersichtlich ist, folgende Durchschnittswerte.

Tägliche Chiningabe in Oblaten	Ausscheidung mit dem Harn	
	in 24 Stunden nach Einführung	in 72 Stunden nach Einführung
1 g Chinin. hydrochloric. auf einmal . . .	23,8 %	—
1 g „ „ in 5 Gaben von 0,2 g	27,6 %	—
1 g „ pur. amorph. auf einmal . . .	24,9 %	38,5 %

Dies ergibt, wenn man von der Art des Chininsalzes und der Verschiedenheit der Einzelgaben absieht als arithmetisches Mittel für die Ausscheidung des Chinins in den ersten 24 Stunden nach Eingabe 25,4 %. Stellen wir nun noch einmal die Angaben zusammen, welche sich in der neueren Literatur über diesen Gegenstand finden. Die Art der verwandten Präparate, die Verschiedenheit der Einzelgaben und andere begleitende Umstände sind hierbei außer Betracht gelassen, weil sie, wie wir später ausführen werden, die Resultate nicht so wesentlich beeinflussen, wie man annehmen sollte. Wesentlich ist dagegen, um unter sich vergleichbare Resultate zu erhalten, daß das Chinin bei leerem oder doch fast leerem Magen gegeben wird, ein Umstand, den wir bei dieser Zusammenstellung möglichst berücksichtigt haben. Es fanden, daß innerhalb 24 Stunden nach der Einführung per os bei leerem oder fast leerem Magen im Verhältnis zur eingeführten Menge des Chinins mit dem Harne wieder ausgeschieden wurden:

Kleine	21,91 %	Durchschnitt 23,30 %.
Mariani	24,70 %	
Flamini	24,60 %	
Schmitz	19,50 %	
Wir	25,80 %	

Im ganzen wurden von dem per os bei nüchternem Magen eingeführten Chinin im Verhältnis zur eingenommenen Menge durch die Nieren durchschnittlich wieder ausgeschieden:

nach Mariani	40,88 %
„ Flamini	41,00 %
„ Schmitz (48 Stunden)	28,70 %
„ unserem Versuche (72 Stunden)	38,50 %.

Zieht man in Betracht, daß Schmitz etwa am dritten Tage noch ausgeschiedenes Chinin nicht berücksichtigt hat, so dürfte man

nicht sehr fehlgehen, wenn man annimmt, daß von dem eingeführten Chinin durchschnittlich 40% durch die Nieren wieder ausgeschieden und bei nicht täglich wiederholten mittleren Gaben von etwa 1 g Chininbase, ungefähr 60% durch den Stoffwechsel zerstört werden. Wir werden indessen später nachweisen, daß bei kontinuierlicher täglicher Einführung mittlerer Chiningaben der Bruchteil, welcher im Organismus einer Aufspaltung unterliegt, ein größerer sein muß.

Berücksichtigt man bei der Ausscheidung innerhalb der ersten 24 Stunden kleinere Zeitabschnitte, so ergibt sich aus den vorliegenden Untersuchungen ziemlich übereinstimmend, daß, wenn das Chinin bei leerem Magen eingeführt wird, die größte Menge (etwa 15%) in den ersten 6 Stunden nach Eingabe ausgeschieden wird. Man findet dann in den zweiten 6 Stunden eine Verringerung in der Gesamtmenge des ausgeschiedenen Chinins und in den letzten 12 Stunden des Tages ist die Ausscheidung ungefähr so groß wie in den zweiten 6 Stunden. Beim Zurückgehen auf noch kleinere Zeitabschnitte fanden wir durch vergleichende Untersuchungen des Harns mit Kaliumquecksilberjodid, daß die Niere im allgemeinen zwischen der sechsten und achten Stunde nach Einführung am energischsten die Wiederausscheidung besorgt.

Die Frage, wie lange nach der Verabreichung per os Chinin noch durch den Harn ausgeschieden wird, ist von den neueren Forschern verschieden beantwortet worden. Mariani nimmt an, daß durch den Harn stets am sechsten Tage nach der Einführung noch Chinin, wenn auch nur in Spuren ausgeschieden wird. Flamini fand bei Anwendung des Chinintannats, daß der Harn am vierten Tage keine nachweisbaren Mengen enthielt. Bei unseren Untersuchungen stellte sich heraus, daß bei der Einführung von 1 g Chinin. hydrochloric. nüchtern per os am dritten Tage Chinin mit Sicherheit im Harn nicht mehr nachweisbar war. Wenn das Chinin (Chin. amorph. pur.) bei vollem Magen gereicht wurde, ließ sich mit Kaliumquecksilberjodid bis zum vierten Tage Chinin nachweisen.

e) Ausscheidung des Chinins auf anderen Wegen. Daß Chinin nicht nur durch den Harn ausgeschieden wird, ist seit langer Zeit als feststehend angesehen worden. Es soll nach seiner Einführung in den Organismus gefunden werden in der Muttermilch, der Tränenflüssigkeit, in Transsudaten und Exsudaten des Unterhautgewebes, in der Amniosflüssigkeit und in dem Urin der Neu-



geborenen, deren Mütter unter Chininwirkung standen. Nach Lewin (6) sollen die Speicheldrüsen Chinin nicht abscheiden, die Brustdrüse soll es dagegen sicher secernieren. Nach demselben Autor liegen Befunde für und gegen die Ausscheidung durch die Haut vor. Lepidi-Chioti (12) konnten Chinin im Speichel und Schweiß nach der Einführung nicht entdecken. Mariani (4) fand in 100 ccm der Milch einer Kranken, welche 3,5 g Chinin. bihydrochloric. innerhalb dreier Tage erhalten hatte, nur Spuren von Chinin. Im Schweiße eines mit Chinin behandelten Patienten erhielt er, trotzdem die Sekretion durch ein Dampfbad eine sehr gesteigerte gewesen war, durch Zusatz von saurer Kaliumquecksilberjodidlösung nur eine kaum bemerkbare Trübung. Daß dagegen von dem durch den Mund eingeführten Chinin geringe Mengen mit dem Kote wieder ausgeschieden werden, wird durch alle hierauf bezüglichen Untersuchungen bestätigt.

In den Fäces fanden nach Einführung von Chinin per os Kerner (1) nur Spuren, Merkel (8) kein Chinin, Schmitz (9) nur Spuren. Mariani (4) bestimmte in dem 4 Tage lang nach Eingabe von 1 g Chinintrihydrat gesammelten Kote einer Kranken das Chinin und fand hierbei 0,026 g wasserfreies Chinin, entsprechend 2,67% der eingeführten Menge. Flamini (3) fand bei der Applikation per os von 2 g Chinin. tannic. (von 32%) einmal 0,05 g wasserfreies Chinin entsprechend 7,8% und ein anderes Mal 0,095 g entsprechend 14,8% der eingeführten Chininmenge.

Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß dieser in den Fäces gefundene verhältnismäßig hohe Chiningehalt bei Verwendung des gerbsauren Salzes auf die Wirkung der Gerbsäure auf die Schleimhäute des Magens und Darms zurückzuführen ist. Auch gäbe die durch das Tannin verlangsamte Peristaltik des Darmes eine ungezwungene Erklärung für die verzögerte Resorption.

Um uns über die mit dem Kote ausgeschiedene Chininmenge selbst Rechenschaft zu geben, stellten wir auch nach dieser Richtung hin Untersuchungen an. Einen Anhalt für die Zuverlässigkeit der von uns gewählten Untersuchungsmethode gab uns folgender Vorversuch:

100 g Normalfäces wurden mit 0,2 g Chinin. hydrochloric. in einer Reibschale sorgfältig verrieben, hierauf 50 ccm frisch bereitete Kalkmilch hinzugefügt und gut gemischt. Die Mischung wurde dann in derselben Reibschale bei 60° getrocknet, die trockene Substanz fein zerrieben, gesiebt und im Soxhletapparat 7 Stunden lang mit Äther ausgezogen. Der durch Verdunsten des Äthers erhaltene Rückstand wurde nun in heißem schwefelsäurehaltigem Wasser aufgelöst, die trübe Lösung filtriert, das Filter ausgewaschen, das Waschwasser mit dem Filtrate vereinigt und nach Zusatz von Natronlauge bis zur schwachen Alkaleszenz mit Äther dreimal ausgeschüttelt. Die abgeschiedenen Ätherauszüge hinterließen nach dem Abdunsten des Äthers einen schmutzig-gelbgrünen Rückstand, der nach

dem Trocknen bei 130° 0,208 g wog. Zur Reinigung wurde er nochmals in heißem 50% Alkohol gelöst, mit Tierkohle versetzt, filtriert und nachgewaschen. Beim Verdunsten des Filtrates hinterblieb ein fast rein weißer Rückstand, dessen Gewicht nach dem Trocknen bei 130° 0,189 g = 115,5% betrug. Die Differenz war offenbar auf geringe, dem Chinin hartnäckig anhaftende Verunreinigungen zurückzuführen, denn nach Zusatz von Wasser mit der berechneten Menge Schwefelsäure und langsamer Verdunstung schieden sich gut ausgebildete Kristalle von Chininsulfat aus.

Es wurden nun nach dem beschriebenen Verfahren die Fäces von 5 Patienten untersucht, welche nach dem Stuhlgange je 1 g Chinin. hydrochloric. erhalten hatten. Durchweg wurde der innerhalb der nächsten 48 Stunden nach Einführung des Chinins entleerte Kot gesammelt und zwar so, daß die in den ersten und zweiten 24 Stunden von jedem der Kranken entleerten Fäces gesondert aufgefangen wurden. Die Gewichtsmengen derselben betrugen

	Nr. I	Nr. II	Nr. III	Nr. IV	Nr. V.
1. Tag	380 g	250 g	160 g	245 g	200 g
2. Tag	190 g	280 g	300 g	120 g	285 g

Nach dem Durchmischen jeder Fraktion der Fäces wurden je 100 g derselben nach der oben angegebenen Methode gesondert untersucht.

Ergebnis: Wägbare Mengen wurden nie gefunden. In den während der ersten 24 Stunden nach Einführung des Chinins entleerten Fäces war Chinin durch die bald mehr, bald weniger ausgesprochene Thalleiochinreaktion nachweisbar. Dagegen gelang dieser Nachweis in den am zweiten Tage entleerten Kotmengen in keinem der Fälle. Auch war in diesen die Reaktion mit Kaliumquecksilberjodid eine äußerst schwache.

Wir wollen hier einschalten, daß bei Verwendung von unzweckmäßig hergestellten oder aufbewahrten Chinintabletten diese zuweilen mehr oder weniger unversehrt mit den Fäces wieder ausgestoßen werden. (Auf die an brauchbare Tabletten zu stellenden Anforderungen kommen wir später zu sprechen.)

Bemerkenswert war, daß bei 2 Patienten, welche während des Versuches nur sehr wenig Chinin mit dem Harn ausgeschieden hatten, eine Vermehrung der Chininausscheidung mit dem Kote nicht nachweisbar war.

Unsere Resultate bestätigen demnach die Befunde, nach welchen

die mit den Fäces wieder ausgeschiedenen Chininmengen sehr geringe sind.

Um weiter festzustellen, ob eine Ausscheidung des per os gegebenen Chinins durch die Haut erfolgt, wurde in folgender Weise verfahren:

Bei zwei Patienten, von denen jeder 0,8 g Chinin. purum amorphum genommen hatte und welche dann mit reinen Hemden bekleidet worden waren, wurde eine starke Schweißabsonderung hervorgerufen. Die mit dem Schweiße durchtränkten Hemden wurden nun in einer Porzellanschale mit Wasser, welches mit Schwefelsäure stark angesäuert war, gut ausgezogen und wiederholt mit Wasser gut ausgewaschen und ausgewrungen. Die sauren Auszüge wurden hierauf auf dem Wasserbade stark eingeengt, wobei sich eine erhebliche Menge einer weißen Substanz ausschied, welche nach dem Erkalten der Flüssigkeit abfiltriert wurde und sich bei näherer Untersuchung als aus Calciumsulfat (aus der Appretur stammend) und etwas beigemischtem Fett bestehend erwies. Das stark saure Filtrat wurde sodann durch Zusatz von Natriumkarbonat schwach alkalisch gemacht, zur Trockene verdampft und der Rückstand mit 60% Alkohol ausgezogen. Der filtrierte alkoholische Auszug wurde mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert, der Alkohol verdampft und der gefärbte wässrige Rückstand durch Erwärmen mit etwas Tierkohle und nachfolgende Filtration möglichst entfärbt. Es wurde nun, um die letzten Verunreinigungen möglichst zu beseitigen, das Filtrat nochmals zur Trockene verdampft, der Rückstand mit heißem 96% Alkohol ausgezogen, die Lösung filtriert und der Alkohol verdunstet. Der mit heißem Wasser aufgenommene Rückstand, in dem sich das Chinin, falls solches vorhanden gewesen wäre, als schwefelsaures Salz hätte finden müssen, gab keine Thalleiochinreaktion. Auch zeigte die Lösung weder Fluoreszenz, noch gab sie mit Kaliumquecksilberjodid eine Trübung. *Wir müssen aus diesem Befunde den Schluß ziehen, daß per os eingeführtes Chinin durch die Haut nicht ausgeschieden wird.*

Ob Chinin auch mit dem Speichel secerniert wird, haben wir nicht untersucht. Der bittere Geschmack, welcher sich längere Zeit nach dem Verschlucken von Chinin in Oblaten bei an uns selbst angestellten Versuchen bemerkbar machte, läßt uns vermuten, daß auch durch die Speicheldrüsen eine geringe Chininsekretion erfolgt. Diese Menge kann aber nur eine äußerst geringe sein, weil sonst bei dem intensiv bitteren Geschmacke des Chinins, durch welchen sich

schon sehr geringe Quantitäten verraten, der auf die Geschmacksnerven ausgeübte Reiz ein sehr viel ausgesprochener sein müßte. Auch scheint uns diese Frage nur von theoretischer Bedeutung zu sein, weil das mit dem Speichel ausgeschiedene Chinin in der Regel zum größten Teile wieder in den Magendarmkanal zurückgelangt.

f) Besondere bei der Resorption bezw. Ausscheidung des Chinins mitwirkende Faktoren. Zu den Faktoren, welche einen Einfluß auf die Ausscheidung des Chinins mit dem Harn üben und von denen man mit größter Wahrscheinlichkeit rückschließend annehmen darf, daß auch die Resorption von ihnen betroffen wird, gehört in erster Linie der auf die Zufuhr von Speisen bezügliche Zustand des Magendarmkanals. Diese Beeinflussung umfaßt zwei Momente, erstens die mehr oder minder verzögerte Resorption des Chinins, welche in der in gleichem Verhältnis verzögerten Ausscheidung mit dem Harn ihren Ausdruck findet, und zweitens den die Zerstörung des Alkaloids im Organismus betreffenden Einfluß, welcher durch den insgesamt wieder ausgeschiedenen Bruchteil der eingeführten Chininmenge ausgedrückt wird.

Was den ersten Punkt anbelangt, so haben die meisten neueren Forscher gefunden, daß das Eingeben von Chinin bei vollem Magen eine Verzögerung in der Ausscheidung mit dem Harn bedingt. Kleine (2) gibt hierüber an, daß die Resorption des Chinins wesentlich behindert sein konnte, wenn der Patient das Chinin bei gefülltem Magen nahm. Mariani (4) hat sich in dankenswerter Weise der Aufgabe gewidmet, diesen Einfluß quantitativ zu präzisieren. Auch er fand, daß eine Verzögerung der Ausscheidung durch den Harn bei Einführung des Chinins in den vollen Magen stattfand, doch äußerte sich dieser Einfluß nur während der ersten 6 Stunden nach der Einverleibung des Medikaments, während die innerhalb der ersten 24 Stunden mit dem Harn ausgeschiedene Menge Chinins größer war, wenn dieses bei vollem Magen gegeben wurde.

Mariani fand folgende Durchschnittswerte:

	Per os eingeführte Chininpräparate					
	bei vollem Magen			bei leerem Magen		
	leicht lösliche	schwer lösliche	Mittel	leicht lösliche	schwer lösliche	Mittel
Mit dem Harn ausgeschieden i. d. ersten 6 Stunden	7,88%	12,01%	9,95%	17,37%	13,41%	15,39%
Mit dem Harn ausgeschieden i. d. zweiten 6 Stunden	15,77%	19,61%	17,69%	10,86%	12,30%	11,58%

Es war also das Verhältnis:

in den ersten 6 Stunden bei vollem und leerem Magen:	9,95 : 15,39
„ „ zweiten 6 „ „ „ „ „ „	17,69 : 11,58
also in den ersten 12 „ „ „ „ „ „	27,64 : 27,97

Es findet also in den zweiten 6 Stunden annähernd ein Ausgleich statt.

Anders allerdings gestalteten sich nach Mariani die Verhältnisse bei vergleichender Betrachtung der in je 24 Stunden ausgeschiedenen Chininmengen.

		Per os eingeführte Chininpräparate					
		bei vollem Magen			bei leerem Magen		
		leicht lösliche	schwer lösliche	Mittel	leicht lösliche	schwer lösliche	Mittel
Mit dem Harn ausgeschiedene Mengen in Prozenten	am 1. Tage	30,09	43,97	37,03	26,45	29,46	27,95
	am 2. Tage	9,95	18,55	14,25	7,64	12,54	10,09
	am 3. Tage	4.41	5,91	5,16	1,34	3,27	2,30
	am 4. Tage	—	—	—	0,85	0,23	0,54
	Insgesamt	44,45	68,43	56,44	36,28	45,50	40,88

Hier ist demnach das Verhältnis der Ausscheidungskoeffizienten für das bei vollem und leerem Magen eingeführte Chinin in den ersten 24 Stunden 37,03 : 27,95, und insgesamt 56,44 : 40,88. Es ist also, wenn man das Chinin bei vollem Magen gibt, nach Mariani die Ausscheidung mit dem Harn nicht nur in den ersten 24 Stunden, sondern überhaupt größer. Da in den Fäces bei allen vorgenommenen Untersuchungen nur sehr geringe Mengen Chinin vorgefunden wurden und eine Retention größerer Mengen im Organismus während längerer Zeit nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen ebenfalls ausgeschlossen ist, so muß man annehmen, daß eine stärkere Zerstörung durch den Stoffwechsel erfolgt, wenn das Chinin nüchtern eingenommen wird. Wir werden hierauf später zurückkommen.

Auch von uns wurde der Einfluß eines gefüllten Magens auf die Resorption des per os eingeführten Chinins studiert und zwar an zwei Parallelversuchen, welche einer von uns an sich selbst anstellte. Es wurde je 1 g Chinin. pur. amorph. in einer Oblate genommen und zwar einmal nüchtern, das andere Mal während der Mahlzeit. Die Ausscheidung mit dem Harne betrug in den ersten 24 Stunden in dem ersten Falle 23,6%, im zweiten 22,7. Dieser Befund bestätigt also nicht die von Mariani gemachte Beobachtung, daß bei der Einführung des Chinins in den gefüllten Magen die Ausscheidung mit dem Harne am ersten Tage größer war, als bei nüchtern genommenem Chinin. Bei dem mit der Mahlzeit genommenen Chinin ging die Ausscheidung in folgender Weise vor sich:

1. Tag	1500 ccm Harn.	Ausscheidung	22,7%
2. „	2200 „ „	„	12,3%
3. „	1600 „ „	„	4,8%
In 3 Tagen	5300 ccm Harn.	Ausscheidung	39,8%

Vergleicht man die Gesamtausscheidung der auf Tabelle III, Seite 52, unter 2, 3 und 4 aufgeführten Fälle, so fällt auf, daß die im Falle 4 (voller Magen) insgesamt ausgeschiedene Chininmenge ungefähr dem arithmetischen Mittel aus der Gesamtausscheidung in den unter 2 und 3 aufgeführten Fällen (nüchterner Magen) gleich ist. Auffallend ist, daß wir bei Darreichung von Chinin. pur. als Gesamtausscheidung innerhalb 72 Stunden 39,8% fanden, während Mariani bei Einführung derselben Gabe der Chininbase den auffallend hohen Durchschnittswert von 68,43% erhielt. Ob diese großen Unterschiede durch individuelle Verschiedenheiten bedingt sind, ob die Art und Menge der mit dem Chinin zusammen eingeführten Speisen hierbei eine Rolle spielten oder ob andere Umstände mitgewirkt haben, möchten wir dahingestellt sein lassen. Daß die Resorption im Magen, wenn dieser mit Speise gefüllt ist, wesentlich behindert ist, konnten wir daran erkennen, daß die erste deutliche Chininreaktion mit Kaliumquecksilberjodid in diesem Falle erst nach etwa 2 Stunden eintrat, während dies bei nüchtern genommenem Chinin in der Regel schon nach 20 bis 30 Minuten erfolgte.

Kleine (2) weist darauf hin, daß zwischen der secernierten Harnmenge und dem mit dem Urin ausgeschiedenen Chinin insofern ein Verhältnis besteht, als mit der Harnquantität (caeteris paribus) auch die Chininmenge wächst. Wir haben hierüber keine Versuche angestellt, doch wäre es ja möglich, daß das in den Harn übergehende Chininsalz, über dessen sauren Komponenten nichts Sicheres bekannt ist, je nach der mehr oder weniger sauren oder alkalischen Reaktion des Urins in verschiedenen Verhältnissen löslich wäre und die von Kleine beobachtete Erscheinung hierdurch eine Erklärung fände.

Wichtig war es, festzustellen, ob bei der Einführung einer und derselben Chiningabe ein Unterschied in der Resorption und Ausscheidung eintritt, je nachdem diese Dosis auf einmal oder in Teilgaben im Verlauf des Tages eingegeben wird.

Briquet und Quévenne haben in dieser Beziehung folgende Resultate erhalten:

Chiningabe per os	Ausscheidung in 24 Stunden nach der Einführung. Bei Einführung des Chinins in	
	5 Malen von Stunde zu Stunde	einer einzigen Gabe
20 cg	4 cg	2 cg
30 „	9 „	3 „
40 „	12 „	4 „
50 „	14 „	6 „
60 „	16 „	7 „
70 „	25 „	—
80 „	28 „	—
90 „	31 „	—
100 „	43 „	50 „

Hiernach waren die ausgeschiedenen Mengen bei kleinen Chiningaben größer bei der Fraktionierung, bei größeren Gaben größer bei einmaliger Einführung.

Tabelle I. Per os.
Täglich 1 g Chinin. hydrochloric. (=0,816 wasserfr. Base) auf einmal in Oblate.

Nr. des Patienten	1	2	3	4	5	6	7	Besondere Bemerkungen
	Gesamtmenge des täglich ausgeschiedenen Chinins in %							
1. Tag	18,5	26,0	31,5	8,5	24,4	24,8	26,5	Bei Patient 4 wurden die Fäces untersucht, in welchen nur Spuren von Chinin mittels der Thaleiochinreaktion nachweisbar waren.
2. „	20,8	28,5	32,4	12,5	29,2	25,5	28,5	
3. „	19,0	29,5	33,2	10,0	27,4	25,9	28,0	
4. „	19,8	29,8	42,2	18,3	27,2	14,4	—	
5. „	19,2	29,6	24,2	18,1	24,2	18,4	—	
6. „	20,4	27,4	29,4	12,2	26,2	14,2	—	
7. „	—	29,9	30,6	12,8	—	24,2	—	
8. „	—	28,4	—	15,4	—	24,9	—	
9. „	—	28,6	—	15,0	—	—	—	
10. „	—	29,6	—	—	—	—	—	
Durchschnittlich	19,6	28,7	29,3	13,6	26,4	21,5	27,6	

Gesamtdurchschnitt aus 7 Fällen = 23,8%.

(Bes. B.) Nach Aufgeben der quantitativen Untersuchung wurde der Harn stets mit Kaliumquecksilberjodid weiter geprüft. Es zeigte sich in allen Fällen, daß Chinin ca. 48 Stunden nach der zuletzt verabreichten Dosis nicht mehr mit Sicherheit nachweisbar war.

Unsere Untersuchungen (vergl. Tab. I und II) hatten das Ergebnis, daß die durchschnittliche Ausscheidung mit dem Harne bei Einführung derselben Chiningabe per os 23,8% betrug, wenn sie auf einmal gegeben wurde, und 27,8% erreichte, wenn sie in 5 Teilgaben von je 0,2 g innerhalb 10 Stunden gereicht wurde.

Tabelle II. Per os.
Täglich 5× 0,2 g Chinin. hydrochloric. (= 0,816 wasserfr. Base) in Oblaten innerhalb 10 Stunden.

Nr. des Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	Besondere Bemerkungen
	Gesamtmenge des täglich ausgeschiedenen Chinins in %								
1. Tag	16,8	14.3	14,4	18,8	14,9	16,6	18,9	16,0	Bei Patient 8 wurde der Harn des 2., 3. u. 4. Tages vor der Untersuchung versehentlich fortgegossen.
2. „	28,9	31.8	26,9	32,0	26,1	30,1	34,5	—	
3. „	29,2	29,7	26,8	32,1	24,1	30,4	35,4	—	
4. „	29,4	33,8	29,1	29,2	24,1	30,3	35,0	—	
5. „	30.1	33,9	29,2	28,0	28,2	29,2	32,8	29,9	
6. „	27,3	32,9	—	29,4	27,9	31,4	—	30,2	Bei Patient 3 wurden die Fäces untersucht, in welchen sich nur Spuren von Chinin durch die Thalleiochinreaktion feststellen ließen.
7. „	27,1	29,0	—	29,4	—	29,2	—	30,4	
8. „	—	29,8	—	29.9	—	28,1	—	29,1	
9. „	—	33,2	—	—	—	—	—	29,4	
10. „	—	33,0	—	—	—	—	—	28,6	
Durchschnittlich	27,0	30,1	25.2	28.6	24,2	28,1	31,3	27.6	

Gesamtdurchschnitt aus 8 Fällen = 27,8%.

Ob das Geschlecht bei der Resorption und Ausscheidung des Chinins eine Bedeutung hat, ist durchaus zweifelhaft. Briquet und Quevenne geben an, daß beides bei weiblichen Personen um $\frac{1}{6}$ schneller erfolge als bei männlichen. Es scheint uns, daß diese Frage in Anbetracht des geringen Unterschiedes nicht nur von untergeordneter Bedeutung ist, sondern sich auch ausschließlich an der Hand einer langen und sorgfältig ausgeführten Versuchsreihe entscheiden läßt.

Wichtiger ist die Frage, ob die Löslichkeit der zur Verwendung kommenden Chininpräparate in Wasser die Resorption und Ausscheidung wesentlich beeinflußt. Die hierüber bestehenden Meinungsverschiedenheiten sind noch immer sehr große und die Ansicht, daß durch die leichte Löslichkeit in Wasser die Resorption schneller und vor allem gründlicher erfolge, ist wohl die verbreitetste.

Kleine (2) äußert sich hierüber in folgender Weise: „Seiner Löslichkeit entsprechend wurde von den Chininsalzen das salzsaure am leichtesten resorbiert. Vom schwefelsauren Salze gelangten unter denselben Bedingungen nur 20% zur Ausscheidung. Viel schlimmer stand es mit dem gerbsauren Salze."

Mariani (4) fand, daß die Gesamtausscheidung mit dem Harne im Mittel betrug:

Bei Verwendung von	Nüchtern genommen	Bei vollem Magen genommen
Leicht löslichen Chininpräparaten . .	36,28%	44,45%
Schwer löslichen Chininpräparaten .	45,50%	68,43%

Die Gesamtausscheidung war also, wenn man davon absieht, ob das Chinin nüchtern oder bei gefülltem Magen genommen wurde, im Durchschnitt bei leicht löslichen Chininpräparaten 40,36 %, bei schwer löslichen 56,96 %.

In den ersten 6 Stunden nach der Einführung war nach Angaben dieses Autors die Ausscheidung bei leicht löslichen Salzen, wenn sie nüchtern genommen wurden, 17,37 % und bei Applikation des Chininhydrats (Chinin. pur. amorph.) bei leerem Magen 13,41 %. Es wurden also die leicht löslichen Salze in den ersten 6 Stunden nach ihrer Einführung per os in größerer Menge resorbiert, als die schwer löslichen. Dieses Verhältnis war aber schon nach 24 Stunden, wie aus der nachstehend wiedergegebenen Aufstellung Marianis ersichtlich ist, ein umgekehrtes.

	Chininausscheidung mit dem Harn in %					
	Leicht lösliche Chininpräparate			Schwer lösliche Chininpräparate		
	bei leerem Magen per os gegeben	bei vollem Magen per os gegeben	Mittel	bei leerem Magen per os gegeben	bei vollem Magen per os gegeben	Mittel
1. Tag	26,45 %	30,09 %	28,27 %	29,46 %	43,97 %	36,71 %
2. „	7,64 %	9,95 %	8,79 %	12,54 %	18,55 %	15,54 %
3. „	1,34 %	4,41 %	2,87 %	3,27 %	5,91 %	4,59 %
4. „	0,85 %	—	—	0,23 %	—	—
Insgesamt	36,28 %	44,45 %	39,93 %	45,50 %	68,43 %	56,84 %

Es war also die Ausscheidung im Durchschnitt sowohl am ersten, wie am zweiten Tage größer bei den schwer löslichen Chininsalzen.

Flamini (3) gibt bei Einführung per os von 2 g Chinintannat für die Ausscheidung mit dem Harne folgende Zahlen an:

	2 g Chinin. tannic. pulv.	2 g Chinin. tannic. in Schokoladetabletten	Mittel
1. Tag	28,00 %	21,00 %	24,50 %
2. „	4,37 %	8,60 %	6,48 %
3. „	1,56 %	1,00 %	1,28 %
Insgesamt	33,93 %	30,60 %	32,26 %

Aus einer größeren Anzahl von Bestimmungen erhielt Flamini als Durchschnittswerte

bei Einführung von Chinin. tannic. in Pulver . . . . . 42 %
„ „ „ „ „ „ Schokoladetabletten 40 %

Das arithmetische Mittel = 41 %, entfernt sich also nicht weit von Marianis Ergebnis, welcher bei Eingabe des schwer löslichen Chinintrihydrats bei leerem Magen als durchschnittlichen Ausscheidungskoeffizienten 45,5 % fand.

Tabelle III. Per os.

Tägl. 1 g Chinin. purum amorphum (= 0,857 wasserfreier Base) in Oblaten auf einmal.

Fall	1	2	3	4	Besondere Bemerkungen
Gesamtmenge des tägl. ausgeschiedenen Chinins in %					
1. Tag	23,6	24,94	26,09	22,7	Durchschnitt am 1. Tage 24,33 %
2. „	—	6,22	8,14	12,3	Durchschnitt in 3 Tagen 38,93 %
3. „	—	4,56	7,05	4,8	NB. Im Falle 4 war das Chinin bei vollem Magen genommen worden.
	—	35,72	41.28	39,8	

Bei unseren mit 1 g Chinin. pur. amorph. angestellten Versuchen erhielten wir (vergl. Tabelle III) als Durchschnittswerte für die Ausscheidung innerhalb dreier Tage 38,93 %, und für diejenige in den ersten 24 Stunden nach Einführung des Medikaments 24,33 %. Stellt man dieser Zahl diejenige gegenüber, welche man erhält, wenn man das Mittel aus den am ersten Tage nach Eingabe von 1 g Chinin. hydrochloric. festgestellten Chininausscheidungen (Tabelle I, Seite 49) zieht und welche 22,9 % beträgt, so kommt man hierdurch ebenfalls zu dem Schlusse, daß die in Wasser schwer lösliche Chininbase „wenigstens“ ebenso energisch von der Magen- und Darmschleimhaut resorbiert wird, wie die in Wasser leicht löslichen Chininsalze. Die auf Seite 29 näher dargelegten Lösungsverhältnisse der schwer löslichen Chininverbindungen (Chinin. pur. amorph. und Chinin. tannic.) im Magensaft und in der Galle tragen wohl zur Erklärung dieser auf den ersten Blick befremdenden Erscheinung bei.

g) Akkumulation und Aufspaltung des Chinins im Organismus. Die Frage, ob eine Aufspeicherung des Chinins bei längerer und täglicher Zufuhr im Organismus stattfindet, hat bisher nicht in befriedigender Weise beantwortet werden können.

Mariani (4) bejahte sie am Schlusse seiner Arbeit. Kleine (2) erwähnt, daß bei einem jungen Manne, welcher drei Monate lang täglich 1 g Chinin erhielt, die Ausscheidung sich von Anfang bis zu Ende in den gewöhnlichen Grenzen bewegte und eine vermehrte Zerstörung somit nicht zu konstatieren war. Briquet und Quevenne behandelten eine Patientin 21 Tage lang mit verschieden großen Gaben von Chinin in der Weise, daß zwischen den einzelnen Gaben immer zwei Tage lagen, an denen kein Chinin gegeben wurde. Sie fanden hierbei folgendes Verhalten.

	Eingeführte Menge Chinin	Mit dem Harne ausgeschiedene Menge Chinin	In °/₀ der eingeführten Menge	
1. Tag	1,00 g	0,11 g	11,00	
2. „	—	0,18 „	18,00	
3. „	—	0,03 „	3,00	32,00
4. „	2,00 g	0,50 „	25,00	
5. „	—	0,08 „	4,00	
6. „	—	0,02 „	1,00	30,00
7. „	2,50 g	0,64 „	25,60	
8. „	—	0,23 „	9,20	
9. „	—	0,06 „	2,40	37,20
10. „	1,25 g	0,12 „	9,60	
11. „	—	0,08 „	6,40	
12. „	—	0,03 „	2,40	18,40
13. „	2,00 g	0,40 „	20,00	
14. „	—	0,12 „	6,00	
15. „	—	0,08 „	4,00	30,00
16. „	1,00 g	0,14 „	14,00	
17. „	—	0,11 „	11,00	
18. „	—	0,03 „	3.00	28,00
19. „	1,00 g	0,36 „	36,00	
20. „	—	0,04 „	4,00	
21. „	—	0,02 „	2,00	42,00

Im Durchschnitt innerhalb 3 Tagen ausgeschiedene Menge 31,08%.

Bei der kontinuierlichen Behandlung mit derselben Chiningabe täglich fanden Briquet und Quevenne, daß im ganzen wieder ausgeschieden wurden 52,23% und zwar bei

täglichen Gaben von 0,4 g = 49,00%
„ „ „ 0,5 „ = 57,80%
„ „ „ 1,0 „ = 54,00%
„ „ „ 2,0 „ = 48,12%
} Durchschnitt 52,23%.

Ein Vergleich dieser beiden Zusammenstellungen zeigt, daß nach genannten Autoren der Durchschnitt der bei kontinuierlicher Chininmedikation erfolgenden Ausscheidung des Alkaloids um 21,15% größer ist, als der bei intermittierender Behandlung sich ergebende. Wir heben dies hervor, weil die von uns erhaltenen Ergebnisse, wie wir später näher erörtern werden, ganz andere sind. Mariani hat in einer Versuchsreihe von sechs Fällen, in denen die Patienten fortlaufend täglich Chinin in derselben Gabe erhielten, die Ausscheidung desselben mit dem Harne quantitativ bestimmt. Wir geben seine Zusammenstellung der Übersichtlichkeit wegen in einer anderen Anordnung auf Tabelle IV wieder. Wie aus dieser hervorgeht, betrug hier die Ausscheidung im Durchschnitt 34,25%. Er erhielt also eine um 17,98 (52,23 — 34,25) niedrigere Zahl als Briquet und Quevenne.

Tabelle IV.

Chininausscheidung nach Mariani (4) bei Patienten, die einer fortlaufenden Chininbehandlung per os unterworfen wurden.

Art und Größe der tägl. Chiningabe und Fall	Entsprechende Menge wasserfreien Chinins $C_{20}H_{24}N_2O_2$	Tag	Ausscheidung mit dem Harn in je 24 Stunden		
			Wasserfreies Chinin $C_{20}H_{24}C_2O_2$	In % für den Tag	Durchschnitt für jeden Fall
Fall I. 0,5 g Chinin. hydrochloric. auf einmal	0,41 g	1.	0,124 g	30,24	
		2.	0,208 „	50,73	40,48 %
Fall II. 0,5 g Chinin. bihydrochloric. auf einmal	0,41 g	1.	0,040 „	9,76	
		2.	0,062 „	15,10	
		3.	0,072 „	17,56	
		4.	0,080 „	19.75	15,50 %
Fall III. 0,5 g Chinin. bihydrochloric. auf einmal	0,41 g	1.	0,105 „	25,61	
		2.	0,150 „	36,58	
		3.	0,075 „	18,29	
		4.	0,135 „	32,92	
		5.	0,120 „	29,27	
		6.	0,120 „	29,27	
		7.	0.190 „	46,34	
		8.	0,125 „	30,49	31,10 %
Fall IV. 0,5 g Chinin. purum amorphum	0,43 g	1.	0,094 „	21,86	
		2.	0,053 „	12,33	
		3.	0,241 „	56,05	
		4.	0,193 „	44,88	
		5.	0.198 „	46.05	
		6.	0,334 „	77,67	
		7.	0,155 „	36,04	
		8.	0,160 „	37,21	
		9.	0,165 „	38,37	41,16 %
Fall V. 1 g Chinin. bihydrochloric. auf einmal	0,82 g	1.	0,193 „	23,54	
		2.	0,274 „	33,41	
		3.	0.612 „	74,63	
		4.	0,423 „	51,59	45,79 %
Fall VI. 0,5 g Chinin. bihydrochloric. in zwei Malen, alle 12 Stunden 0,25 g	0,41 g	1.	0,117 „	28.54	
		2.	0,160 „	39.02	
		3.	0,143 „	34,88	
		4.	0,123 „	30,01	33.11 %

Durchschnitt aus sämtlichen Fällen 34,52 %.

Zur Nachprüfung dieser wichtigen Frage haben wir zwei Versuchsreihen durchgeführt, deren Ergebnisse in den Tabellen I u. II, S. 49, kurz zusammengestellt sind. Die in der Tabelle I aufgeführten Ausscheidungskoeffizienten beziehen sich auf Kranke, welche täglich fortlaufend 1 g Chininum hydrochloric. auf einmal per os erhielten.

Auf Tabelle II, S. 50, finden sich die Ausscheidungswerte von Patienten, welche ebenfalls 1 g desselben Präparates täglich in Teilgaben von 0,2 g innerhalb 10 Stunden eingenommen hatten. Die Feststellung der ausgeschiedenen Chininmengen in den einzelnen von den Kranken gelassenen Harnmengen schien uns nebensächlich. Eine qualitative Prüfung mit Kaliumquecksilberjodid gab uns genügenden Aufschluß darüber, ob eine wesentliche Zu- oder Abnahme stattgefunden hatte.

Behufs Bestimmung des in je 24 Stunden ausgeschiedenen Chinins wurde die innerhalb dieser Zeit gelassene Harnmenge gesammelt, gut gemischt, gemessen, in 200 ccm des Harns nach der Pikratmethode der Chiningehalt bestimmt und auf die Gesamtmenge des Harns umgerechnet.

Laut Tabelle I u. II, S. 49 u. 50, betrug die tägliche Ausscheidung im Durchschnitt 23,8 %, wenn die Chiningabe auf einmal, dagegen 27,8 %, wenn sie in 5 Teilgaben à 0,2 g verabreicht wurde, im Mittel 25,8 %, also 8,45 % weniger (34.25 — 25,8) als die von Mariani und 26,43 % (52,23 — 25,8) weniger als die von Briquet und Quevenne angegebenen Durchschnittsmengen. Es scheint uns, als ob die Werte, welche Briquet und Quevenne gefunden haben, in Anbetracht der großen Abweichung von den von allen anderen Forschern gefundenen Zahlen auf einem Irrtum beruhen müssen. Beim Vergleich der Ausscheidungswerte, welche man aus der Gesamtmenge des Urins erhält, wenn man diesen nach einer einmaligen mittleren Chiningabe (etwa 1 g) und bei längerer Zeit hindurch täglich wiederholten gleich großen Chiningaben untersucht, fällt die Differenz auf, welche sich sowohl innerhalb der von Mariani erhaltenen Resultaten als auch innerhalb der unsrigen herausstellt. Mariani fand im ersten Falle, also bei einmaliger Chiningabe, als Durchschnitt der Ausscheidung 45,63 %, im zweiten Falle bei fortlaufender Chininmedikation 34,52 %, also eine Differenz von 11,11 %. Bei unseren Versuchen verhielten sich diese Zahlen zueinander wie 39,8 : 25,8 und das Manko war demnach 14,0 %, d. h. es würde sich bei einer zehntägigen Medikation mit je 1 g Chinin pro die eine Differenz von 1,11—1,40 g ergeben, deren Verbleib unaufgeklärt bleibt.

Mariani glaubt, daß eine Akkumulation im Blute möglich sei und führt zur besseren Erläuterung seines Gedankenganges ein Beispiel an: Er meint, daß, wenn bei einer einmaligen Chiningabe die Ausscheidung mit dem Harn am ersten Tage 30,57 %, am zweiten 11,24 %, am dritten 3,28 % und am vierten 0,54 %

betragen hätte, bei einer Wiederholung derselben Chiningabe an mehreren aufeinander folgenden Tagen die in die Zirkulation übergegangene Menge Chinin am zweiten Tage (30,57 % + 11,24 %) = 41,81 %, am dritten (30,57 + 11,24 + 3,28 %) = 45,09 %, am vierten (30,57 + 11,24 + 3,28 + 0,54 %) = 45,63 % usw. erreichen müsse. Er fügt indessen hinzu, daß diese Schätzung nicht auf Genauigkeit Anspruch erheben dürfe, weil die Beobachtung lehrt, daß dieser Vorgang sich nicht so gleichmäßig und regelmäßig abspielt.

Unsere Versuche haben ergeben, daß bei Hunden auch selbst nach der Einführung verhältnismäßig großer Chiningaben, die in dem Blute zirkulierende Chininmenge eine sehr geringe ist. Aus den Prüfungen der Organe von mit Chinin längere Zeit hindurch behandelten Versuchstieren haben wir den Schluß ziehen müssen, daß die in diesen Organen aufgespeicherten Mengen des Alkaloids ebenfalls geringe sind und daß dieses in verhältnismäßig kurzer Zeit aus ihnen verschwindet. Es liegt kein Grund vor, anzunehmen, daß beim Menschen diese Verhältnisse andere sind. Eine Bestätigung erfährt dies durch den Umstand, daß 48 Stunden nach der Einführung per os nur noch geringe Mengen von Chinin mit dem Harne ausgeschieden werden und diese Ausscheidung nach 72 Stunden in der Regel für den Nachweis selbst mit den empfindlichsten Reagentien zu gering ist. Man ist deshalb auf eine andere Erklärung dieser auffallenden Erscheinung angewiesen, um so mehr, als in anderen Ausscheidungsprodnkten des Organismus (Koth, Schweiß u. a.) nie wesentliche Mengen von Chinin bei mittleren Gaben gefunden worden sind. Wenn man alle beobachteten Momente zusammenfaßt, so scheint uns, daß der bei andauernder Chininmedikation sich ergebende Fehlbetrag in der Ausscheidung nur in einer gesteigerten Aufspaltung des Chinins gesucht werden kann.

Dieses vermehrte Aufspaltungsvermögen des Organismus bei fortlaufender Chinineinführung kann als ein Akkomodationsprozeß angesehen werden, wenn auch nicht in dem Sinne, daß die toxische Wirkung des Chinins auf das betreffende Individuum abnimmt, wie dies bei einer Anzahl anderer Gifte der Fall ist. Wir sind hierbei zu einem anderen Schlusse gelangt wie Kleine und Schmitz, welche annehmen, daß bei länger andauerndem Chiningebrauch die Fähigkeit des menschlichen Organismus, Chinin zu zerstören, nicht gesteigert wird, und auch wie Mariani, welcher sich dahin ausspricht, daß bei wiederholten täglichen Chiningaben in gleicher

Höhe eine Aufspeicherung des Medikamentes im Blut stattfindet (vergl. Tierversuche).

Die durch unsere Versuche festgestellte Eigenschaft der menschlichen Zelle, Chinin unter gewissen Umständen in höherem Maße zu zerstören, gibt sich überdies nicht nur durch den vorher erwähnten Fehlbetrag in den bei fortgesetzter Chininbehandlung erhaltenen Ausscheidungswerten zu erkennen, sondern findet auch in anderen Wahrnehmungen ihren Ausdruck. Bei den Tabellen I u. II (S. 49 u. 50) z. B. weisen die trotz gleicher täglicher Chiningaben unter sich differierenden Ausscheidnngskoeffizienten (23,8 % : 27,8 %) darauf hin, daß die Zerstörung des Chininmoleküls in denjenigen Fällen größer gewesen sein mußte, in denen die tägliche Alkaloidmenge auf einmal, anstatt in kleineren auf den Tag verteilten Gaben verabreicht worden war, so daß angenommen werden muß, daß die Ausnutzung des Alkaloids in letzterem Falle eine bessere war. Die mit der Teilgabenbehandlung erzielten besseren, aus der Zusammenstellung von Prof. Nocht (22) und Dr. Ufer (25) hervorgehenden Heilerfolge bei Malaria stehen mit dieser Deduktion in gutem Einklang.

Auf welche Weise die Zerstörung des Chinins im Organismus vor sich geht, darüber haben unsere Untersuchungen keinerlei Aufklärung geben können.

h) *Chemischer Charakter des Ausscheidungsproduktes.* Nach den umfangreichen Untersuchungen Kerners und Merckels sollteu sich nach Chininverabreichung im Harn außer dem unveränderten Alkaloid auch noch Umwandlungsprodukte mit Alkaloidcharakter finden.

Kerner (1) beschrieb zwei solche, eines, welches er als eine amorphe Modifikation des Chinins, und ein anderes, welches er als ein Oxydationsprodukt des Chinins ansprach, Dihydroxylchinin nannte, und welchem die Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2(OH)_2$ zukommen sollte. Skraup (18) stellte durch Oxydation des Chinins mit Kaliumpermanganat eine Verbindung her, die er Chitenin nannte und welche er mit dem von Kerner aus Chininharn isolierten Dihydroxylchinin für identisch hielt, trotzdem die Zusammensetzung eine andere war (Chitenin $= C_{19}H_{22}N_2O_4 + H_2O$). Merkel (8) fand in Chininharnen zwei Verbindungen, eine mit sauren und eine andere mit basischen Eigenschaften, welche er als Umwandlungsprodukte des Chinin's bezeichnete. Für die Platinchloriddoppelverbindung der letzteren stellte er die Formel $C_{23}H_{28}N_2O_2HClPtCl_4$ auf, ohne jedoch im übrigen eine genaue und gründliche chemische Untersuchung dieser Verbindungen vorzunehmen. Personne (19) schloß aus dem optischen Drehungsvermögen des schwefelsauren Salzes und aus den Kristallformen der dargestellten Salze, daß es sich bei dem Körper, welcher sich im Harne nach Chiningebrauch

findet um unverändertes Chinin handelt. Schmitz (9), kam jüngst zu dem Schluß, daß es sich bei dem im Harne auftretenden Ausscheidungsprodukt nur um unverändertes Chinin handelt. Er bestimmte in dem durch Alkohol und Ätherextraktion erhaltenen und gereinigten Rückstande nach seiner Überführung in das schwefelsaure Salz den Schwefelsäuregehalt, führte das schwefelsaure Salz dann in das Chloroplatinat ($C_{20}H_{24}N_2O_2H_2PtCl_6 + H_2O$) über und bestimmte in diesem das Kristallwasser. Aus der Übereinstimmung der gefundenen und für Chinin berechneten proportionalen Werte, dem Schmelzpunkte und aus den Eigenschaften des schwefelsauren Salzes schloß er, daß der erhaltene Körper mit Chinin identisch wäre. In den extrahierten Rückständen konnte er kein anderes Alkaloid mehr nachweisen.

Wir haben auf Seite 18 das von uns befolgte Verfahren zur Isolierung des in den Chininharnen sich findenden Ausscheidungsproduktes, welches Alkaloideigenschaften zeigt, eingehend beschrieben. Ferner haben wir die Gründe angeführt, welche uns zu der Annahme berechtigten, daß bei der von uns angewandten Methode sämtliches Chinin und etwa aus diesem entstandene Verbindungen dem Harne entzogen werden.

Zur Isolierung von größeren Mengen der in Betracht kommenden Verbindung oder Verbindungen verfuhren wir nun folgendermaßen: Die von Malariakranken, welche Chinin erhalten hatten, herrührenden in 24 Stunden gesammelten Harne wurden mit Natronlauge bis zur starken Alkaleszenz versetzt, der Niederschlag durch Dekantation und Filtration entfernt und das Filtrat mit reichlichen Mengen Äther in geeigneten Flaschen gut ausgeschüttelt. Nachdem sich die ätherische Schicht von der wäßrigen getrennt hatte, was durch Zusatz von Alkohol und Talkpulver beschleunigt wurde, heberten wir zunächst durch Einführung eines Hebers bis auf den Grund der Flasche die wässrige Flüssigkeit möglichst ab. Die letzten Anteile derselben wurden dann mittels des Scheidetrichters von dem Ätheranszuge getrennt. Dieser wurde hierauf filtriert und der Äther abdestilliert. Die Rückstände wurden nötigenfalls, um sie aus dem Destillierkolben besser zu entfernen, in 50% Alkohol unter Erwärmen gelöst und zunächst so aufbewahrt. Während der Ausschüttelung wurden den Harnen Proben entnommen und diese nach Verdunsten des aufgelösten Äthers mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung geprüft, um so die Extraktion zu kontrollieren. Ferner wurden die durch Zusatz von Natronlauge erhaltenen und abfiltrierten Niederschläge nach dem Trocknen mit 96% Alkohol ausgezogen, filtriert und der Rückstand, welchen das Filtrat hinterließ, auf Chinin beziehungsweise Chitenin geprüft. Wir erhielten hierbei stets negative Resultate.

Nach einer mehrwöchentlichen täglichen Extraktion der uns reichlich gelieferten Harne hatten wir eine für unsere Zwecke ausreichende Menge an Material gesammelt, welches noch der Reinigung bedurfte. Hierzu wurde die Gesamtmenge zunächst auf dem Dampfbade zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde nun unter schwachem Erwärmen in 50% Alkohol gelöst und die sehr trübe Lösung filtriert. Der von dem Filter zurückgehaltene unlösliche Anteil erwies sich als hauptsächlich aus Fett und Harz bestehend. Das klare, etwas gefärbte Filtrat wurde in zwei Hälften geteilt, die eine Hälfte mit Normalschwefel-

säure versetzt, bis die Lösung eben anfing, Kongopapier zu bläuen, und dann mit der anderen Hälfte gemischt. Wir wählten, um genau den Sättigungspunkt für das zweifach schwefelsaure Salz zu treffen, Kongopapier, welches den Farbenumschlag sehr deutlich erkennen läßt, und sich für diesen Zweck besser eignet, als Lakmuspapier. Es wurde nun eine geringe Menge sehr fein geschlämmter Tierkohle zugesetzt, erwärmt, nach dem Erkalten filtriert, ausgewaschen und das Filtrat nebst Waschwasser in einer Porzellanschale auf dem Dampfbade unter Zuführung eines starken Luftstromes zur Beschleunigung der Verdampfung und Herabsetzung der Temperatur eingeengt, bis sich aus einem Tropfen, der auf eine kalte Glasscheibe gebracht wurde, Kristalle ausschieden. Die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Kristalle wurden auf einer Filterscheibe gut abgesogen und die Mutterlauge weiter eingeengt, um eine zweite Kristallisation zu erzielen. Es wurde hiermit so lange fortgefahren, als die ausgeschiedenen Kristalle noch ziemlich weiß und gut ausgebildet waren. Die gesammelten Kristalle wurden dann nochmals aus wenig heißem Wasser umkristallisiert, die gesammelten letzten Mutterlaugen wieder mit Tierkohle entfärbt, die zuletzt erhaltenen Kristalle noch einmal umkristallisiert und gesondert aufbewahrt. Beim Abdampfen der nunmehr noch übrigbleibenden Mutterlaugen wurde schließlich ein Rückstand erhalten, der sich wegen seiner Geringfügigkeit einer weiteren Untersuchung entzog.

Die bei den einzelnen Fraktionen erhaltenen weißen, langen, nadelförmigen, seidenglänzenden Kristalle hatten ganz das Aussehen von Chininsulfat, waren in kaltem Wasser sehr schwer, in heißem schwer löslich, dagegen lösten sie sich leichter in Alkohol von 96 % und sehr leicht in einer Mischung von 2 Raumteilen Chloroform und 1 Raumteil Alkohol. Die Lösung einer geringen Menge der Kristalle in Wasser zeigte starke blaue Fluoreszenz, gab eine starke Thalleiochinreaktion und mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung eine starke Fällung, die in der Siedehitze verschwand, sich beim Erkalten aber wieder einstellte. Eine gesättigte Lösung der Substanz gab mit Jodlösung, sowie mit Kaliumplatinchlorid starke Fällungen. Aus der wässrigen Lösung fiel bei Zusatz von Natronlauge oder Ammoniak ein weißer, käsiger Niederschlag aus, der in Äther, Alkohol und Chloroform leicht löslich war.

Es wurden nun mit den gereinigten Kristallen folgende Bestimmungen ausgeführt:

I. Kristallwasserbestimmung des schwefelsauren Salzes.

Es wurden zwei Bestimmungen ausgeführt, je eine mit den zuerst und zuletzt beim Einengen der Mutterlaugen erhaltenen Kristallen, welche über Schwefelsäure im luftverdünnten Raum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet worden waren. Es resultiert bekanntlich, wenn man Chininsulfat in dieser Wasser behandelt, ein Salz mit 2 Mol. Kristallwasser. Die beiden auf diese Weise zur

Kristallwasserbestimmung vorbereiteten Anteile der Substanz wurden in zwei Wägegläschen gewogen und bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

1. 0,5503 g verloren an Gewicht 0,0252 g
2. 0,7115 g „ „ „ 0,0324 g

Gefunden H_2O	Berechnet H_2O
1. 4,58 %	4,60 %
2. 4,55 %	für $2 (C_{20}, H_{24}N_2O_2) + H_2SO_4 + 2 H_2O$.

II. Schwefelsäurebestimmung.

Die Bestimmung wurde in der üblichen Weise durch Fällung mit Chlorbaryum ausgeführt und zwar ebenfalls mit den zu Anfang und am Schluß erhaltenen Kristallen.

1. 0,5253 g des wasserfreien schwefelsauren Salzes lieferten 0,1614 g $BaSO_4 = 0,0678$ g H_2SO_4.

2. 0,6791 g des wasserfreien schwefelsauren Salzes lieferten 0,2082 g $BaSO_4 = 0,0875$ g H_2SO_4.

Gefunden H_2SO_4	Berechnet H_2SO_4
1. 12,91 %	13,14 %
2. 12,88 %	für $2 (C_{20}H_{24}N_2O_2) \cdot H_2SO_4$.

III. Elementaranalyse.

Zur Elementaranalyse wurde die aus zwei verschiedenen Kristallisationsfraktionen des schwefelsauren Salzes durch Zusatz von Natronlauge zur wässrigen Lösung ausgefällte und völlig ausgetrocknete Base nach dem Trocknen bei 130° verwandt.

Gefunden	Berechnet
1. C = 74,25 %	C = 74,07 %
H = 7,71 „	H = 7,41 „
2. C = 73,70 „	N = 8,64 „
H = 7,20 „	O = 9,88 „
N = 8,50 „	100,00
	für $C_{20}H_{24}N_2O_2$.

IV. Schmelzpunkt.

Zu den Schmelzpunktbestimmungen 1. und 2. wurde ein Teil der wasserfreien, für die Elementaranalyse (III) benutzten Substanz verwandt. Zur Bestimmung 3. diente der aus der letzten Mutterlauge des Sulfates mit Natronlauge ausgefällte, völlig ausgewaschene und bei 130° getrocknete Anteil. Die Schmelzpunktbestimmungen ergaben:

1. 172°, 2. 172°, 3. 168°.

Schmelzpunkt des Chinins nach Beilstein: 172,8°.

Die vorstehenden Ergebnisse lassen wohl nicht den geringsten Zweifel darüber, daß es sich bei dem untersuchten Ausscheidungsprodukt um unverändertes Chinin handelt.

Die sorgsame Prüfung des ausgeschüttelten Harnes und aller bei der Reinigung des Chinins erhaltenen Abfälle lassen es also ausgeschlossen erscheinen, daß sich neben dem Chinin noch ein Derivat desselben mit Alkaloidcharakter im Harne von mit Chinin behandelten Personen in nachweisbarer Menge findet.

Man muß also annehmen, daß die Differenz zwischen der eingeführten und der mit dem Harne (beziehungsweise den Fäces) wieder ausgeschiedene Mengen Chinin im Organismus völlig zerstört wird.

In welcher Form sich das Chinin im Harne findet (ob als Albuminat, als phosphorsaures Salz, als Doppelverbindung mit Harnstoff oder in einer anderen Form) haben wir in Anbetracht der Umständlichkeit und Unsicherheit des Verfahrens und der sekundären Bedeutung dieses Umstandes nicht festzustellen versucht.

Um auch die physiologische Wirkung des aus dem menschlichen Harne wiedergewonnenen Chinins zu prüfen, wurden zwei Meerschweinchen von annähernd gleichem Gewicht (440 bezw. 485 g) zu Parallelversuchen verwandt. Es zeigte sich hierbei, daß die toxische Wirkung des aus dem Harne hergestellten Chininsulfates mit der des Handelsproduktes gleich war. Die Salze wurden subkutan injiziert, zur Erhöhung ihrer Löslichkeit waren ihnen gleiche Mengen Harnstoff zugegeben worden.

Auch diese Versuche bestätigen, daß es sich bei dem aus menschlichem Harne gewonnenen Ausscheidungsprodukt nur um Chinin handeln kann.

In der Leber, Milz, dem Gehirn, den Nieren, Nebennieren, auch im Blut der verendeten Tiere ließ sich Chinin teils durch die Thalleiochinreaktion, teils durch Kaliumquecksilber, teils durch Fluoreszenz nachweisen.

2. Subkutane Einführung des Chinins.

Über die bei der subkutanen Anwendung des Chinins obwaltenden Verhältnisse liegen von Kleine, Mariani und Schmitz Ver-

öffentlichungen vor, auf welche wir schon bei anderen Gelegenheiten wiederholt Bezug genommen haben.

Was zunächst die Resorption anbetrifft, so schließt Kleine (2) aus der geringen Ausscheidung von Chinin mit dem Harn und dem Befunde an der Injektionsstelle darauf, daß bei der Einspritzung unter die Haut das Chinin zum größten Teil an Ort und Stelle ausfällt, und so ein Depot des Alkaloids errichtet wird, welches sehr langsam durch den Lymphstrom abgetragen wird. Kleine meint, daß diese Resorption sich durch Wochen hinziehen und hierdurch eine sowohl für die Therapie wie auch für die Prophylaxe der Malaria günstige Dauerwirkung bedingt sein könne.

Mariani (4) ist der Ansicht, daß die bei der Einspritzung unter die Haut gebildeten Chinindepots höchstens 5—6 Tage vorhalten und die geringe Chininausscheidung mit dem Harne zum großen Teile auf die Zerstörung des Chinins im Organismus zurückzuführen ist. Aus diesem Grunde verwirft er die Ansicht, daß die Einführung durch die Haut der Prophylaxe der Malaria besonders günstig wäre. Daß die durch subkutane Einspritzung gebildeten Depots von Chinin sich längere Zeit erhalten, hat er durch einen Versuch festzustellen vermocht. Er machte einem Kaninchen eine intramuskulöse Einspritzung mit einer Lösung von 0,201 g Chinin. bichlorhydric. in 1 ccm Wasser in das Bein. Aus dem Muskelfleische des 17 Stunden später getöteten Kaninchens konnte er 0,1 wasserfreies Chinin oder 66,5% der eingespritzten Menge wiedergewinnen.

Nach Gaglio soll das subkutan eingeführte Chinin viel schneller und besser resorbiert werden, wenn es in leicht löslichen Verbindungen — er verwandte wässrige Lösungen von Chinin. muriat. mit Urethan — angewandt wird.

Schmitz konnte mit derselben Lösung keine so günstigen Resultate erzielen wie Gaglio, welcher von dem eingespritzten Chinin 30—50% im Harne wiederfand, während Schmitz bei täglich fortgesetzter Einspritzung nur 16,1% aus dem Urin wiedergewinnen konnte.

Auch bei der subkutanen Chininmedikation hat man in Ermangelung eines besseren Wertmessers aus der mit dem Harne wieder ausgeschiedenen Chininmenge auf das Maß der Resorption geschlossen. Wir werden auf die Ausscheidung später zurückkommen und dann die von verschiedenen Autoren gefundenen Ausscheidungskoeffizienten wiedergeben.

Bei unseren Untersuchungen waren wir bestrebt, die bei der Einführung des Chinins unter die Haut sich abspielenden Vorgänge in chronologischer Reihenfolge zu beobachten, ähnlich wie wir dies bei der Applikation per os getan haben.

Interessant schien es uns auch, die Wirkung von Chininlösungen verschiedener Konzentration auf menschliches Blut und Serum zu studieren.

Bei der Einwirkung auf Serum beobachteten wir, wenn je 1 ccm schwach rot gefärbtes menschliches Serum und 1 ccm der Lösung verschiedener Chininsalze miteinander gemischt wurden, folgendes Verhalten:

Chininsalz	Lösungs-verhältnis	Gehalt der Lösung an wasserfreiem Chinin	Verhalten nach dem Mischen	
			Sofort	Nach 24 Stunden
Chinin. sulfuric. cryst.	1 : 160	0,45%	Trübung	Niederschlag
„ bisulfuric.	1 : 12	4,92%	Starke Fällung	Starker Niederschlag Verfärbung in Grau
„ hydrochloric.	1 : 35	2,33%	Starke Trübung	Starker Niederschlag. Gelatine
„ bihydrochloric.	1 : 2	40,80%	Klare Gelatine Verfärbung in Grau	Trübe graue Gelatine
„ bihydrochloric. carbamidat.	1 : 2	29,61%	Klare Gelatine Verfärbung in Grau	Trübe graue Gelatine
Chinin. bisulfuric.	1,69 : 50	2%	Trübung	Niederschlag
„ hydrochloric.	1,22 : 50	2%	Starke Trübung	„
„ bihydrochloric.	1,22 : 50	2%	Trübung	„
„ bihydrochloric. carbamidat.	1,69 : 50	2%	Trübung	„

Vergleicht man das Verhalten des Serums gegen die verschiedenen Chininsalze, so fällt zunächst auf, daß die konzentrierten Lösungen durch Serum stark gefällt werden. Bei Chinin. bihydrochloric. und bihydrochloric. carbamidat. bildet sich, wenn man ganz konzentrierte Lösungen anwendet, sofort eine Gallerte. Auch fällt die Verfärbung, die durch die Veränderung der geringen im Serum enthaltenen Mengen Hämoglobin bedingt war, bei Einwirkung konzentrierter Lösungen der chlorwassersauren Salze auf. Wendet man Lösungen von 2% Gehalt an wasserfreiem Chinin an, so verhalten sich die verschiedenen Lösungen ziemlich gleich. Bei der Einwirkung konzentrierter Chininsalzlösungen auf die durch zentrifugieren geschiedenen menschlichen Blutkörperchen beobachteten wir dieselben Erscheinungen wie beim Schweineblut. Das Hämoglobin wurde, besonders durch chlorwasserstoffsaure Chininsalze braun, später dunkelbraun und schließlich fast schwarz verfärbt. Kristalle waren in dem entstandenen Magma nicht zu entdecken.

Das Verhalten konzentrierter Chininlösungen zum Serum, den Erythrozyten und dem Hämoglobin sowie dem Protoplasma, auf welche es selbst in verdünnten Lösungen eine deletäre Wirkung ausübt, legt die Vermutung nahe, daß konzentrierte Chininlösungen, subkutan angewandt, an der Injektionsstelle eine ähnliche Wirkung ausüben, die sich durch teilweises Ausfallen des Alkaloids, Gerinnung des Serums, Veränderung der Blutkörperchen und Abtöten der

Zellen äußert und so Gelegenheit zur Entstehung von Nekrosen gibt. Auch die Gefahr, mit der die intravenöse Anwendung solcher Lösungen verbunden ist (Thrombosenbildung) ergibt sich ohne weiteres aus dem Gesagten. Kleine erwähnt, daß das Gewebe lange, besonders nach intramuskulärer Injektion stark lädiert aussieht und Mariani beobachtete das gleiche bei seinem von uns bereits beschriebenen Kaninchenversuche.

Die gereinigten Auszüge aus den Organen zeigten folgendes Verhalten:

	2. Hund	1. Meerschweinchen	2. Meerschweinchen
1. Gehirn	Deutliche Fluoreszenz. Deutliche Thalleiochinreaktion. Starke Trübung mit HgJ_2KJ.	Schwache Fluoreszenz. Keine Thalleiochinreaktion. Geringe Trübung mit HgJ_2KJ.	Deutliche Fluoreszenz. Deutliche Thalleiochinreaktion. Starke Trübung mit HgJ_2KJ.
2. Leber	Starke Fluoreszenz. Deutliche Thalleiochinreaktion. Starke Füllung mit HgJ_2KJ.	Starke Fluoreszenz. Starke Thalleiochinreaktion. Starke Füllung mit HgJ_2KJ.	Starke Fluoreszenz. Deutliche Thalleiochinreaktion. Starke Füllung mit HgJ_2KJ.
3. Galle	Schwache Fluoreszenz. Deutliche Thalleiochinreaktion Starke Trübung mit HgJ_2KJ.	— — —	— — —
4. Milz	Starke Fluoreszenz Deutliche Thalleiochinreaktion. Starke Trübung mit HgJ_2KJ.	Keine Fluoreszenz. Keine Thalleiochinreaktion. Keine Trübung mit HgJ_2KJ.	Sehr schwache Fluoreszenz. Keine Thalleiochinreaktion. Keine Trübung mit HgJ_2KJ.
5. Nieren	Keine Fluoreszenz. Keine Thalleiochinreaktion. Keine Trübung mit HgJ_2KJ.	Deutliche Fluoreszenz. Deutliche Thalleiochinreaktion. Starke Trübung mit HgJ_2KJ.	Deutliche Fluoreszenz. Deutliche Thalleiochinreaktion. Füllung mit HgJ_2KJ.
6. Nebennieren	Starke Fluoreszenz. Starke Thalleiochinreaktion. Starke Trübung mit HgJ_2KJ.	Schwache Fluoreszenz. Keine Thalleiochinreaktion. Starke Trübung mit HgJ_2KJ.	Schwache Fluoreszenz. Keine Thalleiochinreaktion. Trübung mit HgJ_2KJ.

Die allmähliche Verteilung des subkutan eingeführten Chinins im Blut und in den Organen konnten wir bei den bereits beschriebenen Versuchen mit dem Hund (Nr. 2) und mit 2 Meerschweinchen studieren.

Im Blute wurden sowohl bei dem Hunde wie auch bei einem der Meerschweinchen Spuren von Chinin gefunden. Bei ersterem gelang der Nachweis nur durch Kaliumquecksilberjodid, bei letzterem auch durch die Thalleiochinreaktion.

Das Chinin findet sich somit besonders nach längerer Einwirkung in allen angeführten Organen. Besonders scheint es sich in der Leber, dem Gehirn, den Nieren und Nebennieren anzusammeln. Daß bei den Meerschweinchen der aus den Nebennieren erhaltene Auszug keine starke Reaktion gab, erklärt sich wohl aus der Geringfügigkeit dieser Organe.

Hinsichtlich der Ausscheidung mit dem Harne innerhalb 24 Stunden nach der Einspritzung fand Kleine (2) folgendes Verhältnis bei subkutaner Injektion von 0,5 g Chinin. bihydrochloric. in den Fällen 1 und II und von 0,5 g Chinin. hydrochloric. im Falle 3.

Fall 1.	Fall 2.	Fall 3.	Durchschnitt.
11,37%	9,70%	15,32%	12,13%

Mariani (4) erhielt folgende Durchschnittswerte:

	Bei endovenöser Einspritzung	Bei intramuskulärer Einspritzung
1. Tag	20,54%	18,47%
2. "	6,33%	9,60%
3. "	1,07%	4,91%
4. "		2,45%
Im ganzen	27,94%	35,43%

Durchschnitt der Ausscheidung innerhalb der ersten 24 Stunden: 19,45%.

Wie sich aus einem Vergleich der von Kleine (2) und Mariani (4) angegebenen Ausscheidungswerte für die ersten 24 Stunden ergibt, erhielt Mariani um etwa 7%, d. h. ca. 1/2 höhere Zahlen. Er wandte ebenfalls das neutrale und salzsaure Salz in verschiedenen Lösungsverhältnissen an (1,25 g in 2 ccm oder 1 g in 10 ccm Wasser). Die geringere oder stärkere Konzentration der Lösungen scheint, nach Marianis Versuchen zu urteilen, keinen großen Einfluß auf die Ausscheidung zu üben. Bei einem Versuche mit einer Einspritzung von 1 g Chinin. bichlorhydric. in 10 ccm Wasser wurden am 1. Tage 13,7% und bei einem anderen mit derselben Menge des gleichen Salzes in 2 ccm Wasser wurden innerhalb der ersten 24 Stunden 15,79% der eingespritzten Menge Chinin mit dem Harne wieder ausgeschieden. Im ersten Falle lag das Maximum der Exkretion zwischen der 6. und der 12. Stunde, im zweiten Falle zwischen der 9. und 18. Stunde nach der Injektion.

Schmitz (9) hat die Ausscheidung nur bei einem Patienten bestimmt, welchem sieben Tage lang täglich 0,605 g wasserfreies Chinin in Form einer Lösung von Chinin. hydrochloric. 3 g, Urethan 1,5, Aquae dest. 3 g eingespritzt wurde. Er fand im Harn von je 24 Stunden:

2. Tag	0,108	wasserfreies Chinin	17,9%
3. „	0,120	„ „	19,8%
4. „	0,083	„ „	13,7%
5. „	0,128	„ „	21,6%
6. „	0,076	„ „	12,6%
7. „	0,072	„ „	11,7%

Durchschnitt 16,1%.

Er schließt aus den erhaltenen Ausscheidungswerten und dem Umstande, daß auch bei längerer Chininzufuhr keine Zunahme der Ausscheidung bemerkbar war, auf die Unhaltbarkeit der Annahme Kleines, nach welcher aus den bei der Einspritzung sich bildenden Depots Chinin in geringem oder andauerndem Maße in die Zirkulation übergehen sollte. Bei der Errichtung einer Anzahl von Chinindepots hätte die Ausscheidung entsprechend zunehmen müssen, wenn Kleines Vermutung richtig wäre.

Unsere Versuche haben wir mit Chinin. bihydrochloric. carbamidat. und mit Chinin. lactium angestellt. — Das milchsaure Salz war uns von Herrn Prof. R. Wolffenstein, Berlin, in sogen. isotonischer Lösung zu Versuchen empfohlen worden. Die Lösung, welche nach seinen Angaben 1 g Chinin in 11 ccm enthielt, wurde uns in kleinen Ampullen fertig zugestellt.

Im allgemeinen haben wir uns in diesem Falle auf den qualitativen Nachweis des mit dem Harne wieder ausgeschiedenen Chinins beschränkt und hierbei beobachtet, daß die Ausscheidung 24 Stunden nach der Einspritzung in der Hauptsache beendet war. Nach 48 Stunden und zuweilen noch etwas länger fanden sich nur noch Spuren von Chinin im Harn.

In einem Falle wurde die in den ersten 24 Stunden nach der Injektion mit dem Urin wieder ausgeschiedenen Menge Chinin quantitativ bestimmt. Sie betrug 18,5%.

Die Infiltrate, welche bei Verwendung der Lösung von milchsaurem Chinin entstanden, waren weniger schmerzhaft als bei Verwendung von konzentrierten Lösungen von Chinin. bichlorhydric. carbamidat. (1 + 1), aber schmerzhafter als bei Einspritzung verdünnter Lösungen dieses Chininpräparates (1 + 10). In einem Falle war nach der subkutanen Injektion des milchsauren Salzes das Infiltrat noch 2 Monate lang als derbes, eiförmiges Gebilde zu fühlen.

Bei unseren Versuchen mit Lösungen von salzsaurem Chininharnstoff ergaben sich folgende Ausscheidungswerte:

Bei täglicher subkutaner Einspritzung einer Lösung von 1 g Chinin. bihydrochloric. carbamidat. (entsprechend 0.591 wasserfreien Chinins) in 10 ccm Wasser auf einmal:

Gesamtmenge des täglich ausgeschiedenen Chinins ($C_{20}H_{24}N_2O_2$) in %

Nr. des Patienten	1	2	3
1. Tag	21.0	24,1	19,8
2. „	26,2	24,9	22,0
3. „	—	26,9	—
Durchschnitt	23,6	25,3	20.9

Durchschnitt aus 3 Fällen: 23,3%.

Bemerkt sei noch, daß in den drei angeführten Fällen die Patienten die Injektion gut vertrugen. Die an den Injektionsstellen sich bildenden Infiltrate waren schmerzlos und verschwanden nach sehr kurzer Zeit, so daß die Einspritzungen an derselben Stelle vorgenommen werden konnten. Die Injektionen wurden noch weiter fortgesetzt, doch beschränkten wir uns später auf die qualitative Prüfung mit Kaliumquecksilberjodid. Es zeigte sich hierbei, daß 36 bis 48 Stunden nach der letzten Injektion Chinin auf diese Weise im Harn direkt nicht mehr nachweisbar und somit die Ausscheidung praktisch als beendigt zu betrachten war.

Bei täglicher subkutaner Einspritzung einer Lösung von 1 g Chinin. bihydrochloric. carbamidat. (entsprechend 0,591 g wasserfreien Chinins in 1 ccm Wasser) auf einmal:

Gesamtmenge des täglich ausgeschiedenen Chinins ($C_{20}H_{24}N_2O_2$) in %

Nr. des Patienten	1	2	3
1. Tag	10,3	12.1	8,3
2. „	16,3	15,1	5.2
3. „	18,2	19.3	2,2
Durchschnitt	14,9	15,5	5,2

Gesamtdurchschnitt der 3 Fälle = 11,8%, der Fälle 1 und 2 = 15,2%.

Es ist hierbei zu bemerken, daß Patient Nr. 3 nur am ersten Tage eine Einspritzung erhalten hat, da weitere Injektionen wegen eines an der Injektionsstelle sich bildenden, äußerst schmerzhaften

Infiltrates unterblieben. Auch in den beiden anderen Fällen waren schmerzhafte Infiltrate unangenehme Begleiterscheinungen der Chinineinspritzungen. Es mußte an jedem der beiden folgenden Tage die Einspritzung an einer anderen Körperstelle vorgenommen und schließlich diese Art der Medikation durch Chiningaben per os ersetzt werden. Bei anderen in derselben Weise mit subkutanen Einspritzungen behandelten Personen (keine Malariapatienten), deren Harn nur qualitativ untersucht wurde, zeigte es sich, daß Chinin noch vier bis fünf Tage lang nach der letzten Injektion im Harne nachweisbar war. Besonders ausgesprochen war dies bei den Fällen, in welchen die Einspritzungen täglich während mehrerer Tage vorgenommen wurden.

Ein Vergleich der beiden Versuchsreihen führt zu folgenden Schlüssen:

Bei subkutaner Injektion konzentrierter Chininlösungen wird das Gewebe an der Injektionsstelle stark geschädigt, die Injektionen sind sehr schmerzhaft, die Ausscheidung des Chinins ist sehr verzögert und, falls man aus dem Falle 3 allgemeine Schlüsse ziehen darf, auch geringer als bei der Einspritzung schwächerer Chininlösungen. Es scheint demnach, als ob bei der hypodermatischen Applikation konzentrierter Lösungen durch Ausfällung von Chinin ein Depot des Alkaloids gebildet wird, dessen Resorption langsam erfolgt.

Der mit den Resultaten von Schmitz vergleichbare Durchschnitt aus den Fällen 1 und 2 ergibt einen nur um 0,9 % niedrigeren Ausscheidungswert bei unseren Beobachtungen, während Mariani für die ersten 24 Stunden — allerdings bei teilweiser Anwendung schwacher Chininlösungen — einen um 4,25 % höheren Wert fand.

Auffallend bei unseren Versuchen ist der große Unterschied in der Ausscheidung bei der Verwendung von schwachen bezw. konzentrierten Chininlösungen. Im ersten Falle wurden bei Einführung derselben Menge des gleichen Chininsalzes 23,3 %, im zweiten Falle unter denselben Vorbedingungen 15,2 % ausgeschieden. Hieraus muß man schließen, daß verdünnte Lösungen besser und schneller zur Resorption gelangen. Die Wasserlöslichkeit der in Betracht kommenden Chininsalze ist hierbei selbstverständlich ebenfalls zu berücksichtigen. Mit anderen Worten: Je löslicher ein Salz und je verdünnter seine Lösung, desto schneller und glatter wird die Resorption verlaufen.

Vergleicht man die bei der subkutanen Anwendung sich er-

gebenden Ausscheidungswerte mit den bei der Einführung per os erhaltenen, so findet man, daß diese erheblich höher sind als jene und sich verhalten wie

$38{,}5 : \frac{11{,}8 + 23{,}3}{2}$, d. h. wie 38,5 : 17,5 (nach unseren Beobachtungen)

$45{,}63 : \frac{35{,}43 + 27{,}94}{2}$, d. h. wie 45,63 : 31,86 (nach Mariani)

28,7 : 16,1 (nach Schmitz).

Da die Ausscheidung mit den Fäces nach den Untersuchungen Kleines nur minimal war, kann man unseres Erachtens diesen auffallenden Unterschied nur dahin deuten, daß bei subkutaner Einführung des Chinins dessen Zerstörung im Organismus intensiver vor sich geht als bei Verabreichung per os.

3. Anwendung des Chinins per clysma.

Die Einführung des Chinins per clysma wird bei der Malariabehandlung wohl nur äußerst selten angewandt, häufiger dagegen bei der Amöbendysenterie. Dort kommt es auf eine möglichst schnelle und vollkommene Resorption des Alkaloides an, hier mehr auf ein langes Verbleiben in den von den Parasiten befallenen Darmpartien.

Ein Übelstand bei dieser Verordnungsweise sind die Reizerscheinungen, die alle bekannten Präparate des Chinins, besonders aber seine leicht löslichen Salze auf die Darmschleimhaut ausüben und die einen unerträglichen Stuhlgaug veranlassen. Ein Zusatz von Opium, Belladonna, Kokain, Morphium und dergl. zu den Einläufen, oder die vorhergehende Einführung von Stuhlzäpfchen mit derartigen Zusätzen vermögen diesem Übelstande nur in beschränktem Maße zu steuern. Diese Zusätze haben außerdem den Nachteil, daß sie ziemlich starke Gifte sind, auch ist wohl anzunehmen, daß sie die Resorption des Chinins einzuschränken bezw. zu verzögern imstande sind. Diese Gründe machen die seltene Anwendung von Chininklysmen bei Malaria erklärlich.

Kleine fand, daß bei klysmatischer Anwendung einer Lösung von 2 g Chin. mur. in 100 ccm Wasser nach vorhergegangenem Reinigungsklistier die Ausscheidung mit dem Harn im Durchschnitt 17,5% betrug und am stärksten zwischen der vierten und zehnten Stunde nach der Einführung war. Die Ausscheidung und daher wohl auch die Resorption ist demnach auch bei Verwendung leicht löslicher Chininsalze erheblich geringer bei Applikation per clysma als per os.

Bei Verwendung schwer löslicher Chininpräparate ist die Resorption aus

bereits früher erwähnten Gründen (Suspensionszustand des Chinins und mangelhafte Darmbewegung) noch viel geringer.

Flamini (3) fand, daß bei Einläufen von 2 g Chinintannat, das in warmem Wasser suspendiert war, die Ausscheidung mit dem Harne in den ersten 24 Stunden nur 2,65 % der eingeführten Alkaloidmenge betrug.

Bei einem Versuche, welchen wir mit einem Einlauf von

Chinin. pur. amorph. 1 g
Gummi Arab. pulv.
Amyl. tritic. ana 5 g
Aq. dest. 25 g
Tct. opii spl. gtt. XX

anstellten, wurde die in den ersten 24 Stunden gelassene Harnmenge von 885 ccm nach dem Zusatz von Natronlauge dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der gereinigten Ätherauszüge betrug nach dem Trocknen bei 130° = 0,0496 g, also 5,177 % der eingeführten Menge.

Weitere nach dieser Richtung hin angestellte Versuche scheiterten ausnahmslos an der nach Einführung des Chinins infolge unaufhaltsamen Stuhlganges zu früh erfolgten Defäkation.

Aus unseren eigenen Beobachtungen und den genannter Autoren ergibt sich somit, daß die klismatische Anwendung des Chinins für die Malariatherapie wenig geeignet ist, da eine genügend lange Retention der Einläufe im Darm bestenfalls nur durch vorherige oder gleichzeitige Einführung anderer stark wirkender Arzneistoffe gelingt und weil selbst in denjenigen Fällen, in denen das Klisma im Darm behalten wird, die Resorption des Chinins eine höchst ungenügende ist. Am ungeeignetsten für diese Art der Therapie sind die schwer löslichen Chininsalze.

4. Schwarzwasserfieber (Resorption und Ausscheidung).

Die Tatsache, daß Schwarzwasserfieberanfälle hauptsächlich durch Chinin ausgelöst werden, legte die Vermutung nahe, daß das Alkaloid bei den zu dieser Krankheit disponierten Personen eine abnorme Art der Resorption und Ausscheidung erfahre, die vielleicht in ursächlicher Zusammenhange mit dem Entstehen der Hämoglobinurie stehen könnte. Wenn die Befunde von Marchoux (20) richtig wären, nach denen eingenommenes Chinin nicht während der Hämoglobinurie, sondern erst nach derselben, also im normalfarbenen Harn, und zwar in erheblichen Mengen ausgeschieden wird, hätte man z. B. daran denken können, daß das im Organismus

zurückgehaltene Alkaloid, wenn es eine gewisse Höhe erreichte, die Hämolyse hätte veranlassen können. Allerdings sprachen von vornherein gegen die Richtigkeit dieser Annahme manche Beobachtungen, so die Tatsache, daß die Malariahämoglobinurie mitunter schon durch verhältnismäßig sehr kleine, erstmalige Chinindosen, vor allem aber auch durch andere medikamentöse Eingriffe ausgelöst werden kann. Vereinzelt finden sich sogar Angaben, nach denen sie spontan erfolgt sein sollen.

Von der großen Anzahl von Schwarzwasserfieberfällen, die im Laufe der Zeit bei uns zur Behandlung kamen, eigneten sich die meisten nur zum Anstellen orientierender Vorversuche, da die Patienten oft schon bei ihrer Ankunft Hämoglobinurie hatten und über die Menge und Art des eingenommenen Chininpräparates zu unsichere Angaben machten. Zehn Fälle lagen dagegen für die Untersuchung wesentlich günstiger, da die Anfälle erst erfolgten, nachdem die Patienten eine Zeitlang unter Beobachtung gestanden hatten und eine kontrollierte Chininmedikation im Gange war. Die Untersuchungen wurden in Anbetracht ihrer Bedeutung mit ganz besonderer Sorgfalt ausgeführt und die Resultate der quantitativen Analysen sind in nachstehenden Tabellen niedergelegt.

Tabelle V.
Täglich 1 g Chinin mur. per os.

Nr. der Fälle	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Ausgeschiedenes Chinin in %								
Im Verlauf der 24 Stunden, die der letzten, die Hämolyse bewirkenden Chiningabe vorausgingen	nicht untersucht	nicht untersucht	nicht untersucht	28,2	22.5	nicht untersucht	nicht untersucht	24,8	nicht untersucht
1. Tag	19†	18,2†	19.2†	4,2 21,2†	8,4 12,1†	21.2†	19,8†	2,9 19.1†	22,0†
2. „	5,2† 7.2	nicht untersucht	nicht untersucht	4,7† 4.1	6.2	5,1† 6	9,1†	10,9	8.1
3. „	3.5	..	2.2	4,8	4.2	Spuren	4.2	3,0	nicht untersucht
4. „	—	„	—	Spuren	—	—	—	—	—
Gesamtausscheidung nach der letzten Chiningabe in %	34,9	—	—	39,0	30.9	32,3	33,1	35,9	—

Durchschnittliche Ausscheidung bei 6 voll untersuchten Fällen 34.3%.

Tabelle VI.
0,8 g Chinin. mur. per os.

Tage	1	2	3	4
Ausgeschiedenes Chinin in %	21,2†	4,1 † 3,2	Spuren	—

Gesamtausscheidung 28,5%.

Anmerkung. Unter den in den Tabellen V u. VI verzeichneten Tagen sind je 24 Stunden von der letztägigen, bezw. — bei Teilgaben (Tab. VII) — von Beginn der letzttägigen, die Hämoglobinurie veranlassenden Chininverabreichung an gerechnet zu verstehen. Zahlen mit Kreuzen geben an, daß die betreffende Chininmenge aus hämoglobinhaltigem Harn, Zahlen ohne ein Kreuz, daß sie aus hämoglobinfreiem Harn stammt.

In 6 Fällen konnte nur der seit Einsetzen der Hämoglobinurie gesammelte Harn quantitativ auf Chinin untersucht werden, bei drei Patienten hingegen (Fall 4, 5, 8 der Tab. V) bot sich Gelegenheit, auch die Alkaloidausscheidung vor Beginn des Schwarzwasserfieberanfalles festzustellen, da die betreffenden Fälle zufällig in jene Zeit fielen, in der sämtliche hierzu geeignet erscheinende Harne quantitativ auf Chinin untersucht wurden, ohne Rücksicht auf eine etwa zu erwartende Hämoglobinurie.

Bei einem dieser 10 Fälle (Tab. VI) setzte die Hämoglobinurie bereits nach einer einmaligen Verabreichung von 0,8 g, bei den übrigen 9 hingegen nach einer ein-, zweimal oder auch noch öfters verabreichten täglichen Menge von 1 g Chin. mur. (Tab. V). In allen Fällen, in denen die Gabe wiederholt wurde, lag die vorletzte 24 Stunden und mehr hinter der letzten zurück, so daß anzunehmen war, daß der Harn bei Verabreichung dieser schon ziemlich chininarm war. In den Fällen 4, 5 und 8 wurde nach der letzten Medikation noch einmal hämoglobinfreier, und zwar immer schwach eiweißhaltiger Harn gelassen, in den anderen war dies nicht mit Sicherheit festzustellen.

Schließlich sei noch über einen Fall berichtet (Tab. VII), bei dem der Patient die Tagesdosis von 1 g Chinin. mur. nicht auf einmal, sondern in 5 Gaben à 0,2 g im Verlauf von 10 Stunden per os erhielt. Diese Art der Chininbehandlung war 8 Tage lang gut vertragen worden, bis am Abend des 9. Tages (= 1 Tag der Tabelle) eine schwache Hämoglobinurie einsetzte, worauf die Chininmedikation bis auf weiteres eingestellt wurde. Leider war der an diesem Tage vor dem Anfall mehrfach entleerte hämoglobinfreie Harn

nicht gesammelt worden, so daß nur der relativ geringe hämoglobinhaltige Teil untersucht werden konnte. Hierdurch findet auch die an diesem Tage gefundene verhältnismäßig geringe Chininmenge ihre Erklärung.

Tabelle VII.
Täglich 5×0,2 g Chinin. mur.

Tage	1	2	3	4	5
Ausgeschiedenes Chinin in %.	7,4†	2,1	Spuren	Spuren	—

Aus den in den Tabellen verzeichneten Resultaten ersehen wir, daß die von Marchoux gemachten Angaben nicht zutreffen, daß das Alkaloid vielmehr ausnahmslos sowohl vor, wie im und nach Verlauf der Hämoglobinurie eliminiert wird. Es fällt bei unseren Untersuchungen im Gegenteil ein im Vergleich zur Norm größerer Prozentsatz der ausgeschiedenen Menge auf. Auch Le Moal (21) fand, wie aus einer kürzlich erschienenen Arbeit hervorgeht, daß Chinin bei Schwarzwasserfieber ausgeschieden wird. Er beschränkte sich hierbei auf den qualitativen Nachweis.

In einer Reihe von nur quantitativ auf Chinin untersuchten Schwarzwasserfieberharnen wurde gleichfalls stets Chinin nach geeigneter Isolierung durch die Thalleiochinreaktion nachgewiesen. Offenbar sind die Widersprüche in den Befunden von Marchoux auf die von ihm angewendete Methode zurückzuführen, die sich nach unseren Erfahrungen zum Nachweis des Chinins im Schwarzwasserfieberharn wenig eignet. Marchoux operierte mit dem Kaliumquecksilberjodidreagens, er kochte den Harn auf, um zunächst das Hämoglobin zu entfernen, filtrierte und versetzte das Filtrat mit dem erwähnten Chininfällungsmittel. Aus dem Ausbleiben eines Niederschlages schloß er ohne weiteres auf die Abwesenheit von Alkaloid. Tatsächlich erhält man, namentlich in von Natur aus sauren Harnen, auf diese Weise keine sehr ausgesprochene Reaktion. Dieses eigentümliche Verhalten des Chinins im Hämoglobinharn ist kaum anders zu erklären, als das der Blutfarbstoff mit dem Alkaloid eine lockere Verbindung eingegangen ist, deren Komponenten beim Kochen gemeinschaftlich ausfallen. Durch Alkalien wird diese Verbindung anscheinend zerlegt, denn wenn man den Harn mit Natronlauge alkalisiert, aufkocht, nachher wieder mit Essigsäure schwach an-

säuert und noch heiß filtriert, so erhält man in dem wieder abgekühlten Filtrat durch Kaliumquecksilberjodid neben einer mehr oder weniger starken Albuminreaktion immer eine ausgesprochene Alkaloidfällung. Auf das unterschiedliche Verhalten dieser beiden Niederschläge ist schon weiter oben hingewiesen worden.

Weit sicherer jedoch kann man das Chinin im Hämoglobinharn nachweisen, wenn man den alkalisch gemachten Harn ausäthert, den Rückstaud in sehr verdünntem Alkohol oder sehr schwach essigsaurem Wasser aufnimmt und mit dieser Lösung die Thalleiochiureaktion anstellt. Auch die Pikratmethode ist namentlich zur quantitativen Bestimmung des Chinins im Hämoglobinharn sehr geeignet und fand bei allen in diesem Kapitel beschriebenen Versuchen mit Ausnahme des letzten (Tab. VII) Verwendung.

Vergleichen wir die Ausscheidung des Chinins im Verlauf des Schwarzwasserfiebers mit der bei sonstigen Fällen an der Hand unserer Tabellen, so sehen wir, daß sie keine sicheren Anhaltepunkte gibt, welche zur Erklärung des Entstehens der Hämoglobinurie beitragen könnten. Die etwas mehr hingehaltene und durchgängig größere Ausscheidung als sonst könnte höchstens dafür sprechen, daß der Organismus der zum Schwarzwasserfieber disponierten Individuen die Fähigkeit, sich des Chiningiftes durch Aufspaltung des Moleküls zu entledigen nicht in dem Maße besitzt, wie der anderer Personen.

D. Bewertung von Chininpräparaten.

Zur Vervollständigung unserer Arbeit geben wir nachstehend eine vergleichende Tabelle, die über den Gehalt einiger in der Therapie häufiger gebrauchten Chininpräparate an freier Chininbase, sowie über die chemischen Formeln, Molekulargewichte, Wasserlöslichkeit, desgleichen über den Marktpreis der betreffenden Verbindungen Aufschluß gibt. Da für die Schutz- und Heilwirkung bei Malaria nur das Chinin als solches, nicht aber die an das Alkaloid gebundenen Säuren in Frage kommen, sehen wir beim Studium der Tafel, daß der bei einzelnen Präparaten zu erwartende pharmakodynamische Effekt oft in einem großen Mißverhältnis zum Marktpreise steht. Ganz besonders fällt dies beim Euchinin auf. Am billigsten stellt sich das Chinin im Bisulfat, es folgen Sulfat, Chininbase, Chlorhydrat, Bichlorhydrat, Tannat (mit 32 % Base),

Chinin. bimur. carbamid., Euchinin. Geht man von einem Chininsalz bekannter Wirkung (Chlorhydrat) aus und vergleicht auf der Tabelle, dessen Gehalt an freier Base mit dem der anderen Präparate, so lassen sich deren pharmakodynamischen Äquivalente durch einfache Berechnung sehr leicht feststellen.

Eine besondere Beachtung unter den erwähnten Präparaten verdient die freie, reine Chininbase, welche neben ihrer ausgezeichneten Resorbierbarkeit, dem geringen Volumen, und relativ niedrigen Marktpreis den wasserlöslichen Chininpräparaten gegenüber den Vorzug hat, daß aus ihr gefertigte Tabletten mit einem Schluck Wasser genommen werden können, ohne einen bitteren Geschmack im Munde zu hinterlassen. Auch grobkörniges Pulver, schnell hinuntergespült, ist nahezu geschmacklos; nur das feinkörnige setzt sich leicht an den Unebenheiten der Zunge und der Mundhöle fest, bietet dem Speichel eine größere Angriffsfläche und hinterläßt durch seine allmähliche Lösung einen nachhaltigen bitteren Geschmack. Das in dieser Hinsicht unterschiedliche Verhalten zweier von der Firma E. Merck, Darmstadt, bezogenen Chininpräparate, über welches der eine von uns (Giemsa 24) in einer früheren Mitteilung berichtete, war, wie spätere Untersuchungen ergaben, lediglich durch verschiedene Korngröße der damals angewandten Präparate und nicht durch irgend welche chemische Unterschiede bedingt. Die Versuche, das Präparat auch in Form ganz feinen Pulvers durch geeignete Einhüllung gänzlich geschmacklos zu gestalten und so namentlich der Kinderpraxis nutzbar zu machen, werden fortgesetzt und geben Aussicht auf Erfolg. Bei dieser Gelegenheit ist es uns eine angenehme Pflicht, hervorzuheben, daß Mariani (4), wie uns nachträglich bekannt wurde und wie aus seinen Arbeiten hervorgeht, schon vor uns die freie Chininbase verwendet und deren Resorption studiert hat.

Celli (27, 26) befürwortet neuerdings wieder die Anwendung des Chinintannats seiner Geschmacklosigkeit und milden Wirkung wegen in Fällen von idiosynkrasischer, selbst hämoglobinurischer Intoleranz besonders auch in der Kinderpraxis und zwar in Form von Schokoladepastillen. Er tritt dem von einem von uns (24) geltend gemachten Umstande, daß das gerbsaure Chinin in Anbetracht seines wechselnden Gehaltes an Alkaloid ein wenig zuverlässiges Präparat wäre, entgegen unter Hinweis auf die gleichartige Zusammensetzung des in Italien zur Anwendung kommenden Chinintannats. Wenn dies auch für das in diesem Lande unter Staats-

aufsicht und bei Befolgung einer einheitlichen Bereitungsweise hergestellte Chinintannat zutrifft, so müssen wir doch unser Bedenken insoweit aufrecht erhalten, als ein konstanter Chiningehalt nur unter den angeführten Vorbedingungen gewährleistet wird. Im Handel findet man aber Chinintannate von sehr wechselndem Gehalte an Alkaloid, wie dies allgemein bekannt ist. Eine Prüfung des gerbsauren Salzes auf seinen Gehalt an reinem Chinin ist aber andererseits nicht so schnell und leicht ausführbar, daß sie sich unter allen Umständen vornehmen läßt, und so wird man wohl ohne eine solche dem Präparate überall mit Mißtrauen begegnen müssen, wo nicht durch gesetzliche Bestimmung und staatliche Überwachung ein bestimmter Chiningehalt sichergestellt ist. Sollten die Hoffnungen, die Celli auf das Tannat auf Grund der bislang in Italien gemachten guten Erfahrungen setzt, sich auch in Zukunft in vollem Maße erfüllen, so wäre eine allgemeine Beseitigung des gerügten Übelstandes sehr nützlich und daher erwünscht.

Eine besondere Berücksichtigung verdient auch die Bewertung von Tabletten, einer Arzneiform, die für die Tropen wegen des dortigen Expeditionslebens und des Mangels an Dispensieranstalten als unentbehrlich zu betrachten ist und die bei der Chininbehandlung eine große Rolle spielt. Früher stellte man die für den inneren Gebrauch bestimmten Tabletten in der Weise her, daß man die betreffende pulverisierte Substanz ohne jeden Zusatz, bisweilen auch mit arabischem Gummi als Bindemittel unter sehr starkem Druck zusammenpreßte.

Diese Art der Herstellung hat sich indessen nur bei Tabletten bewährt, deren Bestandteile von Natur aus in Wasser sehr leicht löslich waren, z. B. Bromkali, Antipyrin usw.

Bei schwerer löslichen oder unlöslichen Körpern (z. B. Chinin. mur., Calomel) beobachtete man häufig, daß die so hergestellten Tabletten in toto oder nur zum Teil gelöst per faeces wieder ausgeschieden wurden. Dieser Unlöslichkeit sind auch zweifelsohne die außerordentlich hohen Chinindosen zuzuschreiben, die man in früheren Jahren in unseren Kolonien zur Heilung der Malaria anwandte.

In neuerer Zeit fügt man solchen, in Wasser schwer löslichen Substanzen in sehr zweckmäßiger Weise Quellmittel (Stärkepulver, oder Stärke + Zucker u. a. m.) hinzu, bevor man aus ihnen Tabletten formt. Dieser Zusatz bewirkt, daß die Tabletten in Wasser bezw.

im Magen- und Darmsaft zu Pulver zerfallen und durch Vergrößerung der Angriffsfläche der Wirkung eines Pulvers gleichkommen.

Die Auswahl der Art und Menge des hinzuzufügenden Quellmittels hat man bislang vollkommen dem Gutdünken des Fabrikanten überlassen, und wenn auch einzelne Firmen in dieser Beziehung durchaus zuverlässige Präparate liefern, so wäre es doch an der Zeit, eine staatliche Kommission einzusetzen, welche diese wichtige Frage eingehend zu prüfen und allgemein gültige Vorschriften für die Herstellung von Tabletten auszuarbeiten hätte.

Für unsere Kolonien kommen zurzeit wohl ausschließlich die Tabletten der Kadeschen Oranienapotheke in Berlin in Frage, einer Firma, die an der Lösung der in früheren Jahren brennend gewordenen Frage, resorbierbare Tabletten herzustellen, erfolgreich gearbeitet hat und welche die Kolonien seit langem mit dieser neueren Art der Tabletten — die ich der Kürze wegen „Quelltabletten" nennen will — versieht. Zur Beurteilung dieser Tabletten sei folgendes bemerkt:

1. Die Tabletten müssen sich, wenn man sie in ein Glas Wasser wirft, beim Umschütteln innerhalb weniger Minuten entweder lösen oder unter Aufquellen in Pulver zerfallen.

2. Völlige Lösung ist selbsterständlich nur bei solchen Tabletten zu verlangen, deren Bestandteile an und für sich „leicht wasserlöslich" sind, und die daher ohne Quellmittelzusatz zur Tablette verarbeitet werden können (z. B. Bromkalium, Antipyrin, Chloralhydrat).

3. Von Tabletten, welche aus in Wasser „schwerer löslichen" Substanzen (z. B. Chin. mur.) bestehen und Quellmittel enthalten, wird man nur eine der verwendeten Wassermenge entspechende Löslichkeit erwarten dürfen. Wesentlich dagegen ist, daß die Tablette im Wasser zu Pulver zerfällt. Zu berücksichtigen ist bei Prüfung auf Löslichkeit, daß einige Quellkörper, so das Stärkemehl, in kaltem Wasser unlöslich sind.

4. Von Tabletten, die aus „wasserunlöslichen" Substanzen (z. B. Calomel) gefertigt sind, kann man nur ein Zerfallen in Pulver, dagegen keine Lösung verlangen.

Nur von solchen Tabletten, welche die erwähnten Eigenschaften aufweisen, ist, sofern man sie in der Tablettenform einnimmt, die gewünschte Wirkung zu erwarten.

Name des betreffenden Chininpräparates	Chininbase (wasserfrei)	Chininbase (käuflich)	Chinin. muriat.	Chinin. bimuriat.	Chinin. sulfuric.	Chinin. bisulfuric.	Chinin. bimuriat. carbamid.	Chinin. tannic. Ph. G. IV.	Euchinin
Chemische Formel	$C_{20}H_{24}N_2O_2$	Ch. + $3H_2O$	Ch. HCl + $2H_2O$	Ch 2HCl	2 Ch. H_2SO_4 + $8H_2O$	Ch. H_2SO_4 + $7H_2O$	Ch. HCl + CH_4N_2O · HCl + $5H_2O$	—	$CO < {CO_2H_5 \atop OC_{20}H_{23}N_2O}$
Molekulargewicht	324	378	396,5	397	890	548	547	—	396
1 g des Präparates enthält an wasserfreier Base	1,000 g	0,857 g	0,816 g	0,816 g	0,728 g	0,591 g	0,591 g	0,320 g	—
Löslichkeit von 1 g des betr. Präparates in ccm Wasser von 20°	—	1428 ccm	34 ccm	1 ccm	800 ccm	9 ccm	1 ccm	480 ccm	12500 ccm
100 g des betr. Präparates kosten (Mercksche Preisliste 1906)	—	4,50 Mk.	4,40 Mk.	6,30 Mk.	3,60 Mk.	2,90 Mk.	5,80 Mk.	2,60 Mk.	19,50 Mk.
100 g wasserfreie Base in den betr. Präparaten kosten	—	5,25 Mk.	5,39 Mk.	7,71 Mk.	4,94 Mk.	4,90 Mk.	9,81 Mk.	8,12 Mk.	39,00 Mk.
Bemerkungen	Die chemische Formel der wasserfreien Base ist in den folgenden Rubriken kurz mit Ch. bezeichnet	—	—	—	—	—	—	Bei minderwertigen Präparaten des Handels kann der Gehalt an Chininbase auf 7% heruntergehen.	Im Euchinin ist das Chinin chemisch verändert. Hinsichtlich der therapeutischen Wirkung soll 1.5 bis 2 g Euchinin 1 g Chininbase gleichkommen. Hiernach ist auch d. obige Preis (39 Mk.) berechnet.

Tabletten, die sich in Wasser nicht lösen oder darin nicht zerfallen, sind vor dem Einnehmen in Pulver zu zerdrücken oder zu verreiben.

Die den „Quelltabletten" zukommenden Eigenschaften können erfahrungsgemäß in dem feuchten Tropenklima nur dann dauernd erhalten bleiben, wenn die — der Platzersparnis wegen meist in Blechkästen zum Versandt gelangenden — Tabletten nach Öffnen der Gefäße in Gläsern mit Glasstöpselverschluß aufbewahrt werden. Die unangebrochenen Kästen bringt man zweckmäßig in größeren, mit Blech ausgelegten, gut verschlossenen Kisten über hygroskopischen Substanzen (gebrannter Kalk, Chlorcalcium) unter.

E. Kurze Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse.

1. Das beste und zuverlässigste Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Chinins im Harn, Blut und in Organen ist die im ausführlichen Teil dieser Arbeit unter 2 d beschriebene Ausätherungsmethode. Auch die von Kleine angegebene Pikratmethode gibt gute Resultate, wenn man sie, wie von uns angegeben, modifiziert. Alle anderen von verschiedenen Autoren vorgeschlagenen und benutzten Verfahren erwiesen sich, soweit sie geprüft wurden, als nicht genügend zuverlässig.

2. Beim Schwarzwasserfieber ist der direkte Nachweis des Chinins im Harn mittels saurer Kaliumqnecksilberjodidlösung nur unter den a. O. angegebenen Kautelen ausführbar. Vorzuziehen ist stets die Ausschüttelung mittels Äther und der Nachweis des Chinins im gereinigten Rückstande des Ätherauszuges.

3. Die Resorption des per os eingeführten Chinins findet hauptsächlich im Magen und Dünndarm statt. Sie vollzieht sich, wenn die Einführung bei leerem Magen erfolgt, am energischsten in den ersten zwölf Stunden, wenn dagegen das Chinin bei vollem Magen gereicht wird, in den zweiten zwölf Stunden nach der Einführung.

4. Das Blut nimmt immer nur geringe Mengen des resorbierten Chinins auf, gibt diese schnell an andere Organe ab, um sich wieder mit nenen geringen Mengen zu beladen und so durch schnelle Aufnahme und Abgabe kleiner Quantitäten relativ große Mengen zu befördern und fortzuschaffen (Tierversuch).

5. In der Leber, Galle, den Nieren, Nebennieren und im Gehirn, weniger in der Milz, werden geringe Mengen Chinins aufgespeichert. Dagegen war in den Lungen, Cervicaldrüsen und dem

Muskelfleisch kein Chinin nach der Einführung per os nachweisbar (Tierversuch).

6. Mit dem Harn wird nur unverändertes Chinin und kein Umwandlungsprodukt desselben ausgeschieden. Die von Kerner und Merckel in Chininharnen aufgefundenen und von ihnen als Stoffwechselprodukte des Chinins bezeichneten Verbindungen (Dihydroxylchinin, Chitenin, sogenanntes amorphes Chinin u. a. m.) haben wir nie nachweisen können. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sich diese Körper, wo sie gefunden wurden, während des Isolierungsprozesses durch Verwendung energisch wirkender Reagenzien aus dem Chinin gebildet haben.

7. Das eingeführte Chinin verschwindet relativ schnell wieder aus dem Organismus und zwar wird die bei weitem größte Menge in den ersten 24 Stunden nach der Einführung wieder entfernt; in den zweiten 24 Stunden ist die zurückgebliebene Menge nur gering und nach 72 Stunden ist die Ausscheidung entweder vollendet, oder es finden sich nur noch Spuren im Körper. Der größte Teil des eingeführten Chinins (etwa $^2/_3$ bis $^3/_4$) wird bei mittleren Gaben durch den Stoffwechsel zerstört, der geringere Teil (etwa $^1/_4$ bis $^1/_3$) wieder ausgeschieden. Diese Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich durch den Harn. Die Ausscheidung mit den Fäces ist sehr gering. Im Schweiß war kein Chinin nachweisbar.

8. Die Chininausscheidung mit dem Harne bewegt sich bei der Innehaltung gleicher Chiningaben, auch bei verschiedenen Individuen, in der Regel innerhalb ziemlich enger Grenzen. Bisweilen sind jedoch bei einzelnen Individuen erhebliche Abweichungen von der Norm zu bemerken. Auch bei demselben Individuum kann während einer längeren Chininbehandlung die Ausscheidung auffallende Variationen an verschiedenen Tagen aufweisen, selbst wenn das Untersuchungsergebnis der Fäces mit Sicherheit darauf schließen läßt, daß die Resorption an allen Tagen eine gleichmäßige war.

9. Bei Einführung einer einmaligen, mittleren Chiningabe (1 g) einerseits und wiederholter täglicher Einführung derselben Gabe andererseits, ist die relative Menge des wieder ausgeschiedenen Chinins im ersten Falle stets größer als im zweiten. Alle hierbei in Betracht kommenden Umstände deuten darauf hin, daß diese Differenz auf eine gesteigerte Aufspaltung des Chinins im Organismus bei wiederholter täglicher Chininzufuhr zurückzuführen ist.

10. Wurde einer Person eine bestimmte Chininmenge (1 g Chin. mur.) auf einmal per os gegeben und nach einer mehrtägigen

Unterbrechung die Medikation in der Weise wiederholt, daß dieselbe Gabe in 5 Teilgaben à 0,2 g innerhalb 10 Stunden verabreicht wurde, so war die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Chinins im zweiten Falle stets größer als im ersten.

11. Wurden die Versuche in der Weise fortgesetzt, daß eine Reihe von Patienten täglich ohne Unterbrechung die 1 g Dosis auf einmal, eine andere Reihe fraktioniert erhielt, so waren auch hierbei die Ausscheidungswerte in letzterem Falle größer als im ersten (23,8 % : 27,8 %).

12. Die nnter 10. und 11. aufgeführten Befunde beweisen, daß die Zerstörungskraft der menschlichen Zelle für Chinin insofern variiert, als von einer bestimmten Chininmenge unverhältnismäßig mehr aufgespalten wird, wenn man sie dem Organismus auf einmal einverleibt, als wenn sie in Teilgaben im Verlauf des Tages verabreicht wird. In letzterem Falle wird somit das Chinin besser ausgenutzt, als im ersten.

13. Für die Therapie der Malaria ist dieses Verhalten insofern von Bedeutung, als man tatsächlich einen besseren Heileffekt erzielt, wenn man die von Rob. Koch für eine erfolgreiche Bekämpfung als nötig festgesetzte Tagesmenge von 1 g Chin. mur. anstatt auf einmal, in 5 Teilgaben à 0,2 g im Verlauf des Tages verabreicht. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß der Erfolg auch noch durch einen anderen Faktor begünstigt sein kann, darin bestehend, daß die Plasmodien bei Behandlung mit fraktionierten Gaben (analog den Chininresorptions- nnd -ausscheidungsverhältnissen) in größerem Maße als bei der anderen Verordnungsweise einer sich ziemlich gleich stark bleibenden Dauerwirkung des Alkaloids ausgesetzt sind.

Über die günstigen, seit Jahren in Hamburg mit dieser Therapie erzielten Heilerfolge sowie über die Vorzüge, welche diese Art der Behandlung besonders auch in klinischer Hinsicht (besseres subjektives Befinden; Verminderung der Schwarzwasserfiebergefahr; Möglichkeit einer sofortigen Chininverabreichung, nachdem die Malariadiagnose gestellt ist) gegenüber der Anwendung einmaliger, entsprechend großer Gaben auszeichnet, hat Prof. Nocht (22), welcher diese Therapie zuerst versuchte, sowie Dr. Ufer (25) früher schon eingehend berichtet.

14. Bei der subkutanen Einspritzung des Chinins ist die Ausscheidung und mit größter Wahrscheinlichkeit auch die Resorption wesentlich von der Wasserlöslichkeit der angewandten Chininsalze und der Konzentration ihrer Lösungen abhängig, d. h. je löslicher

das Chininpräparat und je verdünnter die Lösung ist, um so schneller erfolgt Resorption und Ausscheidung. Ausscheidungen von Chinin an der Injektionsstelle nach subkutaner Einspritzung seiner Salze und allmähliche Abtragung dieser Depots durch den Lymphstrom, wodurch eine sich durch viele Tage hinziehende Resorption und Ausscheidung des Alkaloids bedingt wird (Kleine), erfolgen nur bei Anwendung gesättigter oder übersättigter Chininlösungen. Bei einer, der Wasserlöslichkeit des verwandten Chininsalzes entsprechenden und genügenden Verdünnung der betreffenden Lösungen finden solche Ablagerungen des Alkaloids im Gewebe nicht statt und die Gefahr einer Absceß- und Nekrosebildung wird hierdurch bedeutend geringer. Als besonders geeignet zur subkutanen Anwendung erwies sich eine Lösung von Chinin. bimuriat. carbamidat. im Verhältnis von 1 + 10.

15. Der im Organismus zerstörte Bruchteil des eingeführten Chinins ist größer bei der Einführung unter die Haut als bei der per os, wie sich dies aus dem Vergleich der im einen und anderen Falle wieder ausgeschiedenen Chininmenge ergibt.

16. Bei der Einführung per os wird das in Wasser kaum lösliche Chinin (Chinin. pur. amorph.), wenn es in einer geeigneten Form gegeben wird, ebenso schnell und vollkommen resorbiert wie die leicht löslichen Chininsalze. Es ergibt sich dies aus dem Ausscheidungskoeffizienten (welcher bei Anwendung reiner Chininbase sogar höher ist als bei der sehr löslicher Chininsalze) und aus dem günstigen und löslichen Chininpräparaten durchaus nicht nachstehenden Heileffekt. Nach Flamini, Mariani, Celli wird Chinintannat gleichfalls ziemlich vollkommen, wenn auch langsam resorbiert.

17. Von Chininpräparaten, die in Tablettenform gegeben werden, kann — sofern das betreffende Präparat in Wasser schwer löslich ist (Chininbase, Chin. sulph., Chin. mur., Euchinin usw.) — nur dann die gewünschte Wirkung erwartet werden, wenn die Tabletten unter Zusatz von Quellkörpern hergestellt sind, so daß sie, in Wasser geworfen, nach kurzer Zeit in Pulver zerfallen (Quelltabletten).

18. Bei Anwendung des Chinins per clysma, auch wenn man sich der leicht löslichen Salze des Chinins bedient, ist die Resorption eine wesentlich geringere als bei der Einführung per os. In Wasser unlösliche Chininpräparate sind völlig ungeeignet für die Applikation per anum.

19. Im Verlauf des Schwarzwasserfiebers waren die ausge-

schiedenen Chininmengen durchschnittlich etwas größer als sonst, auch dehnte sich die Ausscheidung wägbarer Mengen auf eine längere Reihe von Tagen als gewöhnlich aus. Die Abscheidung erfolgte sowohl im hämoglobinhaltigen, wie im normalfarbigen Harn und zwar in einer regelmäßig auf und ab steigenden, durch den Hämoglobingehalt des Harnes durchaus nicht beeinflußten Kurve. Die Befunde von Marchoux (20), nach denen eingenommenes Chinin im hämoglobinhaltigen Harne nicht nachzuweisen ist, dafür aber in um so größeren Mengen im späteren hämoglobinfrei gewordenen, sind als hinfällig zu betrachten.

Die größeren Chininmengen, die von Schwarzwasserfieberkranken ausgeschieden werden, lassen darauf schließen, daß der Organismus im Verlauf dieses Fiebers nicht in dem Maße wie sonst imstande ist, sich des giftigen Alkaloids durch Aufspaltung des Chininmoleküls zu entledigen.

F. Literaturverzeichnis.

1. G. Kerner, Beiträge zur Kenntnis der Chininresorption. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere, 1869 und 1870.
2. F. H. Kleine, Über die Resorption von Chininsalzen. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 38, S. 190.
3. Mario Flamini, L'assorbimento del tannato di chinina nei bambini ed il suo uso profilattico e terapeutico nella malaria infantile. Atti della società per gli studi della malaria, 1906.
4. Filippo Mariani, L'assorbimento e l'eliminazione della chinina e de suoi sali. Atti della società per gli studi della malaria, 1904.
5. G. Dragendorff, Die qualitative und quantitative Untersuchung von Pflanzenteilen. Göttingen 1882.
6. L. Lewin, Die Nebenwirkung der Arzneimittel. Berlin 1899.
7. Malanin, Zentralblatt für die med. Wissenschaft, 1868, Nr. 24.
8. A. Merkel, Stoffwechselprodukte des Chinins. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1902.
9. R. Schmitz, Über die Ausscheidung des Chinins im menschlichen Harn. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1907.
10. C. Binz, Vorlesungen über Pharmakologie, 1891.
11. Buchners Repertorium der Pharmacie, II. Reihe, Bd. V, 1836, Bd. XXV, 1842 und Bd. XXXIX, 1845.
12. Lepidi-Chioti, Sull assorbimento ed eliminazione della chinina. Morgagni, 1876, S. 327.
13. Quevenne, Journal de chimie médicale. Tome IV, 2. Série, 1838, S. 468.
14. Herapath, Journal für praktische Chemie, Bd. LXI, S. 87.
15. Briquet, Traité thérapeutique du quinquina et de ses préparations. Massen. Paris 1855.
16. Vitali, Journal de chimie médicale, 1874, S. 210.

17. Thau, Über den zeitlichen Wert der Ausscheidungsprodukte des Chinins bei Gesunden und fieberhaft Kranken. Inaugural-Dissert. Kiel 1868.
18. H. Skraup, Zur Konstitution der Chininbasen. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 1879.
19. Personne, Journal de chimie et pharmacie, Bd. 28.
20. Marchoux, Fièvre hémoglobinurique et quinine. Le Caducée, 1904, S. 215.
21. Le Moal, Considérations étiologiques sur l'hémoglobinurie paludéene. Annal. d'Hygiène et de méd. Colon 1907, S. 258.
22. Nocht, Über Chinintherapie bei Malaria. Verhandlungen des Deutschen Kolonialkongresses, 1905, S. 214.
23. Hugo Marx, Über die Wirkung des Chinins auf Blutfarbstoff. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1906.
24. Giemsa, Über die therapeutische Verwertbarkeit der freien Chininbase. Diese Zeitschr., 1907, Bd. XI, S. 300.
25. Ufer, Über fraktionierte Dosierung des Chinins bei der Behandlung der Malaria. Inaug. Dissert. München 1905. Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.
26. Gaglio, Atti della Soc. per gli studi della Malaria, Bd. VIII, 1907.
27. Celli, Chinintannat in Fällen usw. Diese Zeitschr. Bd. XI, 1907.

Beihefte

zum

Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene

unter besonderer Berücksichtigung

der Pathologie und Therapie.

Band XI.

Mit besonderer Unterstützung des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg und der Deutschen Kolonial-Gesellschaft

herausgegeben von

Dr. **C. Mense**, Cassel.

1907. Beiheft 4.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Fieber im Spätstadium der Syphilis

Von

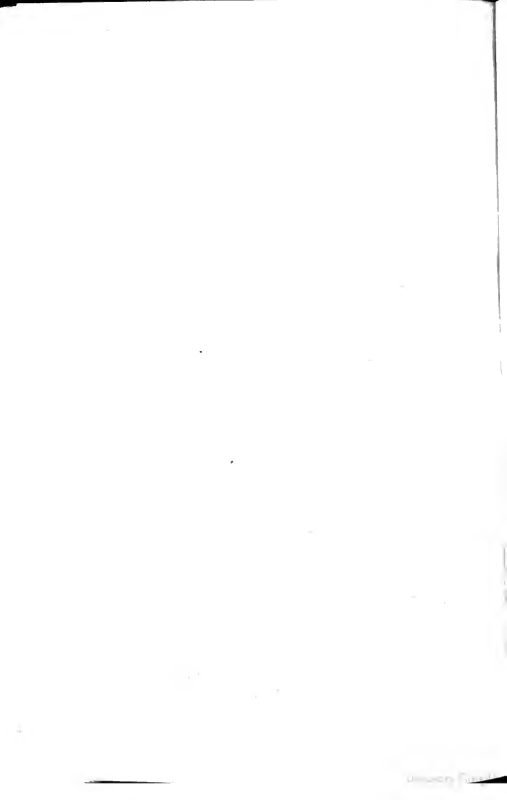
Dr. W. Siebert,
Marinestabsarzt.

(Aus dem Seemannskrankenhause und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg. Direktor: Medizinalrat Prof. Dr. Nocht.)

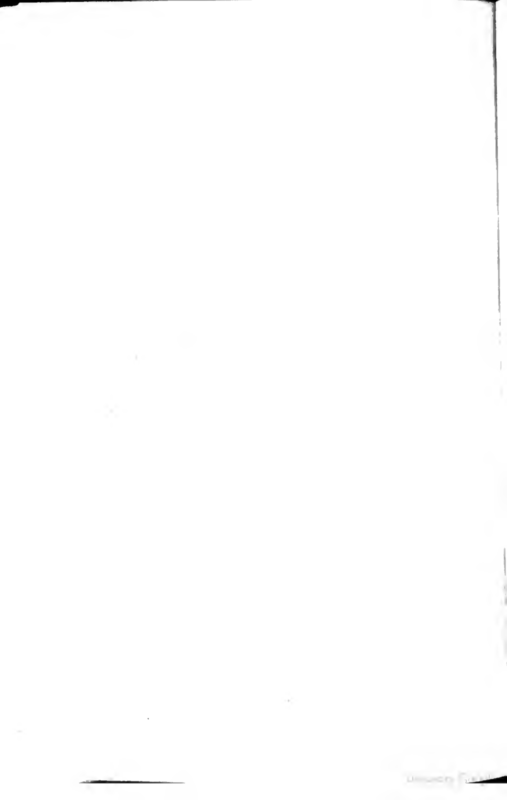
Mit 1 Tafel.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.



Inhaltsverzeichnis.



In der Literatur ist besonders in den letzten Jahren verschiedentlich auf diejenigen Krankheitszustände hingewiesen worden, die als hervorragendes Symptom ein langdauerndes Fieber darbieten, während sich seitens der Organe keine oder nur geringfügige Veränderungen finden, die zur Erklärung der Höhe und Chronizität der Temperatursteigerung nicht genügend Anhaltspunkte aufweisen. Es liegt auf der Hand, daß derartige Erkrankungen infolge des unzureichenden objektiven Befundes einer exakten Diagnose große Schwierigkeiten bereiten und somit oft zu Irrtümern Veranlassung gegeben haben; gelegentlich hat sogar erst die Autopsie den richtigen Aufschluß gebracht, oder auch sie ist ihn schuldig geblieben, wie z. B. Krause erwähnt.

Heubner hat verschiedene Gruppen von Erkrankungen zusammengestellt, die hier differentialdiagnostisch in Betracht kommen. Ebenso Bozzolo, der sich in mehreren Punkten den Angaben Heubners anschließt, u. a., aber noch auf das syphilitische Fieber aufmerksam macht, und zwar nicht auf das der Eruptionsperiode, sondern auf diejenigen Fiebererscheinungen, welche im späteren Verlaufe dieser Krankheit auftreten. Auch Cardnci, der bei seiner Besprechung über schwer zu erklärende, intermittierende Fieber drei Gruppen unterscheidet, zieht das syphilitische Fieber in Betrachtung und rechnet dasselbe zu denjenigen schwerer Diagnose, aber mit bekannter Ätiologie und Pathogenese.

Bei den Spätformen der Syphilis handelt es sich neben einer Affektion der Haut, der Schleimhäute, des Nerven- und Knochensystems noch um eine solche der inneren Organe. Allerdings ist die Erkenntnis einer spezifischen Erkrankung der letzteren teilweise schon eine ziemlich alte, so soll nach Neumann eine solche seitens der Lunge bereits Ende des 18. Jahrhunderts den Ärzten bekannt gewesen sein; anderseits aber muß zugegeben werden, daß die genaue Kenntnis mancher luetischen Symptome auf diesem Gebiete erst eine Errungenschaft der medizinischen Forschung der letzten Zeitepoche ist. Wir wissen, daß die Syphilis kein Organ

des Körpers verschont, und haben die viszerale Lues als eine durchaus nicht seltene Erscheinung kennen gelernt, die, wie Gerhardt betont, nächst der Tuberkulose vielleicht die wichtigste Todesursache der Menschen ist.

Die klinische Diagnose ist jedoch meist schwer zu stellen, da sich oft nur unsichere und vage Symptome bieten, die sich anderseits auch seitens der gleichen Organe bei Erkrankungen anderen Ursprunges finden. Ein gut Teil der syphilitischen Organerkrankungen ist daher hinsichtlich des augenscheinlichen Befundes nicht oder wenig von gewissen alltäglichen oder mehr bekannten Krankheitserscheinungen zu unterscheiden. Es werden infolgedessen nur zu oft Bilder vorgetäuscht, die zu Fehldiagnosen verleiten; dies tritt noch erheblicher dort in die Erscheinung, wo ein andauerndes Fieber im Vordergrund der Beobachtung steht, sonst aber keine oder nur unsichere Anhaltspunkte für den Ausgangsherd desselben vorhanden sind. Dieses Fehlen eines hinreichenden Befundes bedingt ganz besonders ein Tasten im Dunkeln und begünstigt noch mehr diagnostische Irrtümer, ja Caro sagt direkt, daß dieselben förmlich zum Symptomenkomplex dieser Fälle gehören. Es wird hier, besonders wenn der Kranke alle luetischen Antezedentien leugnet und sich nicht gleichzeitig noch Manifestationen von überstandener oder sonst bestehender Syphilis finden, die im vorliegenden auf eine eventuelle spezifische Natur des Leidens hindeuten, an die Lues als eigentliche causa nocens selten oder gar nicht gedacht; es sei denn, daß plötzlich eine die Sachlage klärende, spätsyphilitische Erscheinung hinzutritt, wie z. B. in einem von Caro erwähnten Beispiele, wo ein 6 Monate langes Fieber ein schweres Gehirnleiden eingeleitet hatte, welches auf eine alte Syphilis bezogen werden mußte. Gewöhnlich ist erst eine ganze Reihe anderer fieberhafter Krankheiten zuweilen nacheinander bei ein und demselben Individuum vermutet worden; wiederholt ist der Patient unter diesen verschiedenen Diagnosen von Arzt zu Arzt gewandert, bis die Unzulänglichkeit aller sonst hier gebräuchlichen Mittel anzeigte, daß man sich auf falscher Fährte befand, oder eine auf Grund der Erinnerung an ähnliche Erkrankungen oder zu empirischem Zwecke angewandte antiluetische Therapie durch einen in der Majorität der Fälle augenscheinlichen Effekt den diagnostischen Schleier zerriß.

Es ist daher für die Praxis äußerst wertvoll, wenn auf diese „langdauernden Fieberzustände unklaren Ursprunges“ und die ätiologische Beziehung der Syphilis zu denselben des öfteren hin-

gewiesen wird; zumal die Kenntnis von dem Vorkommen eines ausgesprochenen Fiebertypus in der Spätperiode der Lues allgemein noch wenig verbreitet ist, obgleich bereits vor Jahren Bäumler u. A. auf das Vorkommen eines intermittierenden bzw. stark remittierenden Fiebers in der sog. tertiären Periode hingewiesen und das Verhalten der Körperwärme als ein sehr wertvolles diagnostisches Hilfsmittel bezeichnet haben. Jede diesbezügliche Veröffentlichung wird bei dem vor die Alternative gestellten Beobachter durch die Erinnerung an entsprechende Krankheitsbilder den Gedanken an die Möglichkeit einer luetischen Affektion erneut wachrufen. Wie notwendig diese Rekapitulationen sind, geht z. B. aus dem einen von mir später zu erwähnenden Falle hervor, wo ein sehr erfahrener Arzt konsultiert worden war, der selbst im Sinne dieser Arbeit literarisch und praktisch tätig gewesen, aber hier zufällig nicht auf die richtige Fährte gekommen war.

Das Fieber wird in den einschlägigen Arbeiten allgemein als ein langdauerndes, hektisches, intermittierendes, zuweilen auch kontinuierliches geschildert, das in der Regel mit allgemeiner Mattigkeit, Abmagerung, Schweißausbrüchen resp. Nachtschweißen, zeitweilig auftretenden Schüttelfrösten und gelegentlichem Erbrechen verbunden ist. Dort, wo die inneren Organe Beziehungen zu dem Fieber mehr oder weniger vermuten ließen, bestand eine Vergrößerung der Leber und Milz, gewöhnlich nebeneinander, sowie vereinzelt ein geringer Icterus. Über die sonstige Beschaffenheit der Leber finden sich meist nur wenige und oft auch noch schwankende Andeutungen; so wird dieselbe in einigen Fällen als uneben, bei anderen wieder als glatt und mehr derb und hier und dort auch als mäßig druckempfindlich beschrieben. Einmal wird angegeben, daß man bei der Untersuchung den Eindruck hatte, als ob mehr oder weniger Verwachsungen mit der Bauchwand bestanden, so daß perihepatitische Adhäsionen vermutet wurden. Über die Milz sind nirgends weitere Ausführungen verzeichnet. Es erweckt wiederholt den Anschein, als ob der Befund dieser Organe oft nicht besonders in die Erscheinung getreten und zuweilen erst im weiteren Verlaufe zur Klärung der Bilder einer besonderen Botrachtung unterzogen worden ist.

Entsprechend den Allgemeinerscheinungen ist die häufigste Verwechslung diejenige mit latenter Tuberkulose gewesen, besonders wenn die Symptome seitens der eben bezeichneten Organe unwesentliche waren, dafür aber ein hektisches Fieber, so daß der

Kranke „morgens entfiebert wird, abends fieberte und nachts schwitzte", in einer Art in den Vordergrund trat, daß solche Patienten, wie Gerhardt hervorhebt, in Lungenheilanstalten waren oder dorthin geschickt werden sollten. Gelegentlich begünstigten auch katarrhalische Erscheinungen über der Lunge ein Wandeln in der Irre; so wurde z. B. in dem von Treumann bekannt gegebenen Falle das Fieber anfänglich auf eine vorhandene Bronchitis bezogen und, da der Husten nicht schwand, in Anbetracht des Allgemeinzustandes der Verdacht auf das Bestehen einer tuberkulosen Grundlage gelenkt; — eine ebenfalls vorhandene Leberschwellung wurde durch eine hartnäckige Darmatonie erklärt —. Es sei noch erwähnt, daß Birt auf das Tuberkulin hinweist, aber gleichzeitig betont, daß dasselbe hier für diagnostische Zwecke gänzlich unzuverlässig und tatsächlich bei bestehendem Fieber absolut kontraindiziert, ja nicht ohne Gefahren sei.

Fast ebenso oft wurde eine Malaria als Urheberin der Erscheinungen beschuldigt. Dieser Irrtum lag dann nahe, wenn sich neben Schüttelfrösten noch ein dem Wechselfieber, z. B. dem tertianen Typus (Sidney Philipps), ähnelnder Fieberverlauf fand, oder der Beginn des Leidens in einer Gegend oder unter Umständen erfolgte, die eine derartige Infektion als naheliegend vermuten ließen. So gilt ja auch jetzt noch vielfach jedes Fieber in den Tropen vulgo als Malaria, besonders wenn das Mikroskop nicht zu Rate gezogen wird. Aus dieser Verwechslung ergab sich dann eine nutzlose, und bei dem gewöhnlich langdauernden Fieberverlauf für den Patienten gewiß keineswegs angenehme Massendarreichung von Chinin; wie in dem einen von Mannaberg mitgeteilten Falle, der angeblich an einer besonders hartnäckigen und eigentümlich verlaufenden Malariainfektion leiden sollte und in $1^1/_2$ Jahren mehrere 100 g dieses Medikamentes genommen hatte.

Auch Typhus und Endokarditis sind hinter diesem Krankheitsbilde gesucht worden. Letztere Erkrankung pflegt ja besonders als chronische, septische Form unter den anhaltenden Fiebern dubiösen Ursprunges eine wesentliche Rolle zu spielen. Ein diesbezüglicher Irrtum liegt daher nahe; ja derselbe kann sogar unter Umständen gefördert werden, wenn es sich gleichzeitig noch um einen alten Klappenfehler nach Rheumatismus handelt.

Einmal leitete ein hektisches Fieber einen spezifischen, cirrhotischen Prozeß der Lunge ein, ein andermal war dasselbe Vorbote eines Gehirnleidens mit luetischer Basis. Mannaberg berichtet

ferner, daß in einem Falle, wo die inneren Organe keinerlei Sonderheiten boten, von einem Neuropathologen ein hysterisches Fieber für vorliegend erachtet wurde. Fieberzustände ohne Symptome seitens der Viszera haben auch u. A. Janeway und Futcher beobachtet.

Es handelt sich also um Krankheitsbilder, die recht mannigfaltige Schlüsse zulassen und im allgemeinen, wie F. Klemperer in bezug auf die von ihm erwähnten Fälle angibt, ein Schwanken zwischen Septikämie und verborgener Eiterung, Tuberkulose und Malaria zur Folge haben können.

Eine besondere Gruppe bilden diejenigen Erkrankungen, bei denen ein Befallensein der Leber mehr in die Erscheinung trat, oder einer Vergrößerung derselben mehr Bedeutung beigemessen wurde. So wurde vorübergehend Cholelithiasis diagnostiziert; hierzu hat anscheinend jener als fièvre hépatique intermittante von Charcot beschriebene Symptomenkomplex Veranlassung gegeben, den man nicht selten bei dieser Krankheit findet, bestehend in Schüttelfrösten und Fieber von mitunter so auffallender Regelmäßigkeit, daß hier ebenfalls Verwechslungen mit echter Intermittens vorgekommen sind; Icterus und Schmerzen können auch fehlen. Gelegentlich wurde auch infolge eines ganz unregelmäßig verlaufenden Fiebers und einer gewissen Ähnlichkeit mit einem Eiterfieber, eine eitrige Cholecystitis als bestehend vermutet. Sonst lenkte sich gewöhnlich der Verdacht auf das Vorhandensein eines Leberabscesses. Es wurde dann wiederholt punktiert, aber mit negativem Erfolge, oder zu einem operativen Eingriff geschritten, bei dem dann der Augenschein oder auch ein exstirpierter Herd durch den mikroskopischen Befund auf eine offenbar auf syphilitischer Basis entstandene Veränderung der Leber hinwies. Auch an maligne Neubildungen wurde zuweilen gedacht.

Die diesbezüglichen Mitteilungen der letzten Jahre betonen besonders einen direkten Zusammenhang des hektischen Fiebers mit den Lebererscheinungen. Diese Beobachtung ist an sich nicht neu. Wunderlich hat schon das Auftreten von Fieber bei manchen luetischen Affektionen der Leber erwähnt, nachdem er kurz zuvor an derselben Stelle sich dahin ausgelassen hat, daß bei gewissen Formen von Syphilis ein charakteristisch gestaltetes Fieber vorkommt, so daß es nicht schwierig ist, aus dem Gang der Temperatur, der ein ausgezeichnet remittierender ist, allein schon die luetische Natur der Erkrankung zu vermuten. Frerichs deutet

ebenfalls darauf hin, daß Nachschübe der syphilitischen Prozesse in der Leber manchmal unter Fieber erfolgen. Gerhardt betont, daß zwar die Mehrzahl der Fälle von Syphilis der Leber fieberlos verläuft, es aber dennoch eine nicht ganz geringe Zahl gibt, in denen Fieber andere Krankheiten vortäuscht und doch, wie man mit Sicherheit nach dem Erfolge behaupten kann, nur von der Lebersyphilis aus erregt wird. Derselbe weist auch auf einen von Hirschberg und Raichlin erwähnten Fall mit andauerndem, hohem, typhoidem Fieber hin, das erst dem Hg wich. Gewöhnlich handele es sich um ein hektisches Fieber mit abendlichen Temperatursteigerungen und Nachtschweißen.

Entsprechend diesem hat sich dort, wo sich dem Untersucher mehr oder weniger deutliche Symptome eines Ergriffenseins der Leber darboten, das Augenmerk auf dieses Organ gerichtet, in der Hoffnung, daß die Erkrankung desselben Aufschluß über dies sonst unklare Krankheitsbild geben würde. Der Verdacht auf Lebersyphilis wurde dann durch den therapeutischen, oft geradezu erstaunlichen Erfolg oder die chirurgische Autopsie in vivo bestätigt, gelegentlich auch durch Sektion, so in einem Falle, wo der Exitus durch Blutung aus Phlebektasien des Magens infolge von Pfortaderstauung eintrat und der Befund lues hepatis ergab.

Dort, wo das Fieber mit einer spezifischen Erkrankung der Leber in Zusammenhang gebracht wird, erklärt es sich nach Gerhardt dadurch, daß es Organe gibt, von denen aus leichter Fieber erreicht wird und von denen es weniger geschieht. Da nun die Leber eine vielseitige chemische Tätigkeit hat, indem sie unter anderem Entgiftungswirkungen ausübt, so kann sie dieser Funktion vielleicht nicht hinreichend genügen, wenn ein Teil des Gewebes zerstört wird, woraus dann die Temperatursteigerung resultiert. Birt äußert sich dahin, daß man diesem spätsyphilitischen Fieber dort begegnet, wo die Leber affiziert ist, und deutet dasselbe durch die Insuffizienz dieses Organes, die gestatte, daß Toxine in die allgemeine Zirkulation gelangen. G. Klemperer nimmt mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit an, daß in seinen Fällen Fieber und Leberschwellungen als tertiäre Erscheinungen der Lues aufzufassen sind und ulcerierende Lebergummata die Ursache der klinischen Erscheinungen bildeten; eine Anschauung, die verschiedentlich Anhänger gefunden hat. D'Amato ist der Ansicht, daß das Fieber zwar mit spezifischen viszeralen Veränderungen, z. B. der Leber, verlaufen kann, doch hiervon scheinbar nicht abhängig ist, weil diese Lokalisation auch fehlen kann.

Mannaberg meint, die Frage, woher das Fieber stamme, könne vorläufig nicht beantwortet werden, vielleicht würden Blutuntersuchungen auf Spir. pallida Auskunft geben; der rasche Erfolg spreche für einen spezifischen Grund des Fiebers und nicht für Resorptionsfieber. Nach Westphalen steht das Fieber direkt mit dem syphilitischen Prozeß in Verbindung und wird gleich diesem durch eine spezifische Therapie zum Schwinden gebracht; die viszerale Lues ist als solche zuweilen imstande, Temperaturerhöhungen auszulösen, ohne daß dieselben auf andere, die luetischen Prozesse lediglich begleitende Ursachen zurückgeführt werden. Riedel spricht sich dahin aus, daß Lnes hepatis allein das Fieber verursachen kann, nnd man nicht, wie in seinen Fällen, an ein Empyema vesicae felleae zu denken gezwungen ist. F. Klemperer sagt, es dränge alles dahin, das Fieber mit dem syphilitischen Virus in Verbindung zu bringen.

Sobernheim führt an, daß es sich bei seinen beiden Fällen nicht um erweichte Gummata, sondern um reine Cirrhosen der Leber bzw. der Lunge gehandelt hat, wie die Laparotomie resp. die Sektion gezeigt hat. Bei letzterem Falle können seiner Meinung nach die stark vergrößerten und teilweise verkästen, im Zerfall begriffenen Mediastinaldrüsen wohl imstande gewesen sein, das beobachtete hektische Fieber zn erzeugen, ohne daß dasselbe durch den spezifischen Organprozeß als solchen hervorgerufen zu werden braucht. Er hält es nicht für ausgeschlossen, daß es sich in dem anderen Falle auch um Erweichung und Ulceration verkäster, der Palpation nicht zugänglicher Drüsen gebandelt hat, durch deren Ausheilung nach Rückgang des syphilitischen Prozesses die Temperatur zur Norm zurückkehrte.

Tebart spricht dem Nervensystem eine hauptsächliche Rolle bei der Entstehnng des syphilitischen Fiebers zu; auch Bäumler hat letzteres bei ausgesprochenen tertiären Erscheinungen nur znm Teil als Resorptionsfieber aufgefaßt, das andere erklärte er mit einer in der Konstitution der Kranken begründeten gewissen Prädisposition des Nervensystems, durch fiebererregende Substanzen leicht affiziert zu werden.

Für diejenigen, die die Temperatursteigerung als eine Begleiterscheinung gummöser Lebersyphilis deuten, scheinen einige durch Operation festgestellte Befunde zu sprechen; so fand Barry ein zerfallenes Gumma, und Israel gibt an, daß beim Einschneiden in den erkrankten Abschnitt der Leber derselbe sich als

schwielig hartes, nicht blntendes Gewebe kennzeichnete und die mikroskopische Untersuchung eines exzidierten Herdes das Vorliegen einer derartigen Geschwulst ergab. Auch Westphalen erwähnt einen hier in Betracht kommenden Fall, wo der Tod später wegen chronischer Urämie erfolgte und die Sektion die Richtigkeit der früheren Diagnose Gummata hepatis bestätigte; das Fieber war damals nach Joddarreichung geschwunden. Um syphilitische Organveränderungen seitens der Leber handelte es sich gleichfalls in dem von Ewald bekannt gegebenen Fall, wo bei der Laparotomie die Diagnose Hepar lobatum gestellt wurde; es würde dies für eine Hepatitis interstitialis chronica sprechen, für die diese fast immer durch Lues hervorgerufene Form charakteristisch ist.

Dem Icterns, der sich nur vereinzelt nnd in geringem Grade fand, wird anscheinend allgemein wenig Bedeutung beigelegt; Gerhardt weist gelegentlich darauf hin, daß derselbe eine seltene Erscheinung bei der Lebersyphilis ist und eine intensive Gelbsucht hier mehr für Carcinom als Lnes spricht. Von der Milzschwellung wird nur erwähnt, daß sie wie die Leberschwellung nach der spezifischen Kur zurückging bzw. schwand; übrigens dürften Milzerkrankungen im Spätstadium nur ganz ausnahmsweise klinisch erkennbare Störungen oder Veränderungen zur Folge haben. Über die Beschaffenheit des Urins wird meist nichts Besonderes berichtet, nur gelegentlich wurde die Anwesenheit von Gallenfarbstoff verzeichnet.

Im allgemeinen ist bei den vorliegenden Fällen der Prüfstein für die luetische Natur der Erkrankung die Wirksamkeit einer antisyphilitischen Kur gewesen, die ja schließlich auch dort, wo eine Laparotomie resp. mikroskopische Untersuchung das Erkennen bereits so gnt wie gesichert hatte, das diagnostische Bild abschloß. Die Berechtigung und den Wert dieser Diagnose ex juvantibns hat Rosenbach bestritten und für eine trügerische Folgerung erklärt. „Weil man eine greifbare Ursache der Erkrankung um jeden Preis haben will, schuldige man z. B. in diagnostisch klaren und unklaren Fällen schlankweg die Lues an.“ Der Schluß ex juvantibus ist für ihn nur ein Scheinbeweis, eine krasse Folgerung post hoc. Die Heilwirkung des Quecksilbers, das bei Lebererkrankungen so anch hier als stärkster Reiz für die Wiederherstellung der Lebertätigkeit in Betracht kommt, beweise in diesen Fällen nur, daß das Fieber mit der Leber zusammenhänge, aber nicht irgend einen Konnex mit einer luetischen Leberaffektion; ähnlich verhalte es sich auch mit dem Jod, das ja

auch bei anderen Krankheiten ohne luetische Grundlage gerühmt werde. Nur Lippmann scheint sich dem Gedankengange Rosenbachs teilweise angeschlossen zu haben, sonst wird demselben durchaus nicht beigepflichtet, sondern diese empirische Beweisführung auch hier als vollgültig anerkannt. G. Klemperer wirft noch die Frage auf, warum das Quecksilber bei fieberhaften Lebererkrankungen Nichtsyphilitischer so häufig versage, wie in mehreren von ihm beobachteten Fällen, wo die Operation „erwartetermaßen" große Eiterherde in der Leber zeigte, und desgleichen bei der nicht spezifischen Hepatitis interstitialis der Alkoholiker.

Die Literatur über diese Krankheitsbilder hat sich besonders in der letzten Zeit merklich gemehrt, so daß es über den Rahmen dieser Zeilen hinausgehen würde, die diesbezüglichen Arbeiten einzeln und eingehend zu besprechen. Das Vorstehende möge genügen, darauf hinzuweisen, daß es sich nicht allein um ein wissenschaftlich interessantes, sondern um ein praktisch äußerst wichtiges Thema handelt, das der Differentialdiagnose zwar erhebliche Schwierigkeiten bereitet, dafür aber in der Regel durch einen prompten und großartigen Erfolg der spezifischen Therapie Ausdauer und Mühe belohnt.

Ich möchte jetzt einige im Seemannskrankenhaus Hamburg beobachtete Fälle anführen, zumal die Durchsicht der bisher niedergelegten Veröffentlichungen gezeigt hat, daß oft eine Rückerinnerung an ähnliche Erkrankungen den Beobachter auf den richtigen Pfad gewiesen hat. Ich bemerke im voraus, daß die zu erwähnenden in die Zeit vor der Entdeckung des Syphiliserregers durch Schaudinn fallen.

I. M., Kaufmann, 39 J. Aufnahme: 11. X. 03. Vater an Gesichtsrose, Mutter an Blutsturz, 4 Geschwister im Jugendalter an Masern und Lungenentzündung gestorben; 1 Bruder gesund. Patient hat als Kind Scharlach, Blattern und Masern überstanden. Er entwickelte sich kräftig. 1884 als Einjähriger gedient, vorher 2 Jahre in Mexiko; dort an Malaria und Tripper erkrankt. Nach der Dienstzeit in Nord- und Mittel-Amerika bis 1887 gelebt; in dieser Zeit stets gesund geblieben. 1887 Erkrankung an Syphilis; mit Decoct. Zittmanii angeblich mit Erfolg behandelt. 1888/89, Kur in Schwefelbädern (Venezuela); niemals Rezidive bemerkt. 1889 gelbes Fieber.

Später bisweilen leichtes Fieber, keine Hämoglobinurie. 1893 Kur in Aachen wegen Magenerscheinungen und Ulcera an der Zunge. 1897/98 sehr elendes Befinden, Fieberanfälle, Erbrechen; mußte sich selbst behandeln und will schon damals an Hämorrhoiden gelitten haben, derentwegen er 1898 in Hamburg operiert wurde. Seit 1900 öfters Fieber.

Die jetzige Krankheit soll etwa Juli 1901 begonnen haben. Patient befand

sich in Trinidad und reiste von dort an die venezolanische Küste, wo sehr ungesundes Klima war. Es stellten sich Mattigkeit, Schwere in den Beinen, bleierner Schlaf und fast täglich Fieber ohne Schüttelfrost ein. Behandlung mit Chinin und Arsenpillen ohne Erfolg. Gleichzeitig abends „Reizhusten", der bis zur Aufnahme hierselbst angehalten hat; gelegentlich Kreosot erhalten. Fieber und Husten schwanden allmählich, ersteres kehrte aber bald wieder und war fast jeden Tag vorhanden; dazu Schmerzen im Rückgrat, die in den rechten Arm ausstrahlten, und Schwellung der Leber (will niemals an wirklicher Dysenterie gelitten haben). Fieber wurde durch Chinin nur auf wenige Stunden und Tage zum Schwinden gebracht, erreichte aber dann eine desto größere Höhe (bis über 40°). Ein Arzt hielt den rechten Lungenflügel für erkrankt und gab Arsen. Fieber ging nicht ganz fort. Patient suchte ein Hospital auf, wo er mit Chinin als angeblich an Malaria leidend behandelt wurde; Fieber wurde jedoch nicht beseitigt.

1902 Rückkehr nach Europa. Er konsultierte in Paris einen der bedeutendsten Ärzte; dieser hielt angeblich die Krankheit für Malaria oder ein kryptogenes Magen- oder Leberleiden, das er mit einer Untersuchung nicht konstatieren könne, das sich aber weiter entwickeln und manifest worden werde. Milchkur im Berner Oberland; Rückgang des Fiebers ohne Medizin.

Herbst 1902 Rückkehr nach Venezuela. Dezember wieder Fieber, oft Nachtschweiße; Husten und Auswurf fehlten. Chinin ohne Erfolg. Februar 03 deswegen Hospital in Trinidad aufgesucht; daselbst ließ Fieber etwas nach. Bekam Guajacol. Inzwischen trat blutiger Auswurf und morgendliches Erbrechen auf, daher Verdacht auf Magengeschwür. Verschlimmerung des Hustens, M. konnte nichts mehr zu sich nehmen, da er sofort erbrechen mußte. Der Arzt riet zur Operation in Neuyork, da Verdacht auf Blinddarmentzündung resp. Darmverschlingung bestünde. M. ging jedoch nach Venezuela, wo er wieder auf Malaria behandelt und für lungenkrank erklärt wurde. Nach kurzer, anscheinend völliger Heilung wieder andauerndes Fieber ohne Schüttelfrost.

Rückkehr nach Europa. Konsultation eines bekannten Klinikers in Deutschland und Aufnahme in dessen Privatklinik. Mit Methylenblau behandelt. Beständiges Fieber, keine Besserung. Im Blut keine Malariaparasiten, dagegen bestand mäßige Leukozytose. Als Ursache des Fiebers wurde Tuberkulose angenommen, obwohl kein sicherer Herd zu finden und in dem bronchitischen Sputum Tuberkelbazillen nicht nachweisbar waren. Nach 8 tägigem Aufenthalt in den Harz geschickt. Fieber hielt aber weiter an. Da Patient sah, daß es gar nicht besser wurde, und er sich so elend fühlte, daß er sein Ende zu kommen wähnte, suchte er Aufnahme in das Seemannskrankenhaus am 11. X. 03.

Hier klagte er über abendliches, meist ohne Schüttelfrost eintretendes Fieber, rheumatische Schmerzen in der rechten Schulter, Kopfschmerzen und Stiche in der rechten Lendengegend, krampfartige Hustenanfälle, Verstopfung und Hämorrhoidalbeschwerden. Er brachte eine genaue Temperaturkurve mit, die bis auf den 22. VIII. zurückreichte und tägliches Fieber zeigte, das mittags durchschnittlich bis 36° abfiel, abends meist gegen 10 Uhr sich zwischen 39° und 40° hielt.

Patient machte einen kachektischen, jämmerlichen Eindruck, zeigte verfallene, greisenhafte Züge, graues Haar, welke fahlgelbliche Haut, Subicterus der Skleren und hohes Fieber. Starke Abmagerung unverkennbar. Hämoglobin 75%. Im Blut Leukozytose (polynukleäre), keine Parasiten. Keine Ödeme oder Gelenkaffektionen. Stirnhöcker bei leisem Beklopfen empfindlich. Am Nacken zweifel-



haftes Leukoderma, daselbst und in den Leisten einzelne bis bohnengroße, auffallend derbe, indolente Drüsen. Znnge höckerig nnd gefurcht. An den Gaumenbögen einige nicht ganz sichere Narben. Rachenschleimhaut gerötet, geschwollen und mit zähem Schleim bedeckt. Brustkorb schmal, aber symmetrisch, wird ausgiebig gehoben nnd gedehnt; nirgends sichere Schalldifferenzen, überall Bläschenatmen. Nur rechts hinten nnten inkonstant ein trockenes Geräusch; Spitzen frei. Untere Lungengrenzen vorn l. VI. R., r. V. R.; hinten l. X. R., r. IX. R.; links besser verschieblich als rechts. Keine Tbc. Hustet stark. Herz ohne Besonderheiten. Puls wenig gefüllt und wenig gespannt, nicht regelmäßig, 108.

Leib nirgends druckempfindlich. Leber überragte um 2 Finger den Rippenbogenrand, Oberfläche nicht höckerig, Rand nur wenig druckempfindlich. Druck auf die Lebergegend bewirkte mäßigen, in die rechte Schulter ausstrahlenden Schmerz. Nirgends Erweichung. Bei Lagerung anf die rechte Seite klagte er über Schmerzen in der rechten Schultergegend. Milz perkutorisch vergrößert, aber nicht dentlich palpapel; Urin konzentriert, Urobilin vermehrt, Gallenfarbstoffe, Eiweiß, Pepton negativ. An der Eichel mehrere Narben, keine Indurationen. Keine weiteren Zeichen florider oder abgelaufener Syphilis. Reflexe vorhanden.

Am Tage nach der Aufnahme, 12. X., wird Jodkali 3,0 p. die gegeben. Starker Husten („Reizhusten").

13. X. Jodkali 6,0.

14. X. Eine angelegte Blntkultur ist steril geblieben, und Fiebor ist verschwnnden.

Es erfolgte dann eine schnelle, ganz auffallende Besserung, die rapid znnahm. Beschwerden bald ganz geschwunden; Lebervergrößerung ging zurück.

29. X. Pat. nicht wieder zn erkennen, ist heiter und seelisch gänzlich verändert. Pleura rechts unten dauernd frei; der krampfhafte Husten ist ganz geschwunden.

15. XI. Entlassungstag. 7 kg zngenommen. Lebervergrößerung nicht mehr nachzuweisen. Blühendes Aussehen. Seit 13. X. danernd fieberfrei.

Nnr mit Jodkali 3—4—6 g p. die behandelt.

II. Z., Kaufmann. 32 J. Aufnahme: 30. IV. 03. War bis zu seinem 20. Lebensjahre in Kolnmbien, dann abwechselnd dort und in Hambnrg. Vater an Krebs, Mutter, desgleichen 3 Geschwister an Diphtherie gestorben. 7 Goschwister leben und sind gesund. Pat. als Kind Diphtherie; stets schwächlich, entwickelte sich langsam nnd litt als Kind an Malaria. Nicht Soldat. Tripper „6 mal", zuletzt vor 4 Jahren, soll noch bestehen. 1896 Prostatitis. Schanker 3 mal, zuletzt 1901. Qnecksilberknr 1 mal (1891): es bestanden Anschwellungen und Papeln im Rachen. Keine Rezidive bemerkt. Potus zeitweilig sehr stark (Kognak), vor 4 Jahren 2 Monate lang täglich 1 Flasche; in letzter Zeit fast nichts mehr getrunken.

Jetzt seit 16 Monaten mit Unterbrechnngen krank. Ursache unbekannt. Beginn plötzlich mit 8tägigem Fieber in Kolumbien; Ärzte sprachen von Gelbfieber. Nach 2 Tagen Pauso wieder zweiwöchentliches Fieber, das nach Chinin heilte. 3 Monate gesund. Wieder 1½ Monat Fieber. Seitdem (Mai 1902) mit kleinen Unterbrechungen Fieberanfälle, bald mit, bald ohne Schüttelfrost; Daner des Hitzestadiums ca. 6 Stunden, dann Schweißausbruch. Gleichzeitig Schmerzen beiderseits in der Brust, die plötzlich auftraten und oft das Atmen beeinträchtigten.

Wenig Husten. Nie Hämoptoe. Keine nächtlichen Kopfschmerzen, bisweilen heftige Sternalschmerzen. Besonders in letzter Zeit mit Chinin und Arsen behandelt, aber ohne Erfolg. Nie Icterus.

30. IV. 03. Aufnahme ins Seemannskrankenhaus.

Jetzige Klagen: Schmerzen in der rechten Brustseite, Fieber, bisweilen Husten, Neigung zur Verstopfung.

Befund: Schmächtiger, junger Mann. Am Rumpfe bis markstückgroße Vitiligoflecken (Residuen syphilitischer Effloreszenzen?). Geringes Fieber. Gelenke frei. In der rechten Leiste und am Nacken bis bohnengroße, ziemlich derbe Drüsen. Rachen ohne Befund. Brustkorb schmal, wird jedoch gut gedehnt und beiderseits gleich. R. v. o. auf der Höhe des Inspiriums vereinzeltes Giemen, daselbst hinten über der Spitze anscheinend Schallverkürzung (?), sonst Lungenbefund regelrecht. Bisweilen Husten, geringes zähes Sputum, keine Tbc. Pleura r. h. u. frei. Herz o. B. Puls mittelvoll, gering gespannt, 96. Blutbefund negativ. Leib o. B. Milz perkutorisch etwas vergrößert, nicht palpabel. Leber am Rand des Rippenbogens. Am Penis einige Narben. Aus der Harnröhre milchiges Tröpfchen ausdrückbar, keine Gonokokken. Urin o. B. Im Stuhl keine Parasiten oder Eier. Reflexe regelrecht.

1. V.—7. V. fast täglich Fieber trotz Pyramidon, sonst Befund der gleiche.

8. V. Sol. Kal. jodat. 6 : 180.

9. V. Fieber geschwunden. Giemen nicht mehr zu hören.

29. V. Entlassungstag. Keine Klagen. Schmerzen in der Brust seit Beginn der Jodkalidarreichung wie „fortgeblasen". Fieber nie wieder aufgetreten. Hat sich rapide erholt und stark an Gewicht zugenommen (6 kg). Pat. sieht vorzüglich aus und ist nicht wiederzuerkennen. Hinten über der rechten Spitze scheinbar minimale Schallverkürzung, aber keine Geräusche. Nur mit Jodkali behandelt. Pyramidon war ohne Einfluß auf das Fieber.

III. M., Schiffskapitän. 38 J. Aufnahme: 13. 9. 03 bezw. 5. 1. 04. Aus gesunder Familie. Bis zum 18. Jahr nie krank gewesen. Früher viel auf Segelschiffen an der Küste von Amerika gefahren; in dieser Zeit wurde er angeblich infolge schlechter Kost durch verdorbenen Proviant einmal „hühnerblind", d. h. er sah zuerst in der Dämmerung schlechter und endlich nur noch die Lichter. Diese Erscheinungen schwanden im Hospital. Später erkrankte er und die übrige Besatzung an Beriberi; eine große Zahl starben. Hat sich später völlig erholt. Gedient 90/91. 1896 Tripper; niemals Schanker oder Ausschlag. Frau und Kind gesund; erstere vor 4 Jahren Frühgeburt im 5. Monat, seitdem kein Kind mehr. Erstes Kind 6 Wochen alt an unbekannter Krankheit gestorben. Sommer 03 trat allabendlich Fieber auf, 38—40°; er nahm Chinin täglich $^1/_2$—1 g, aber ohne Erfolg. August plötzlich Anschwellung des linken Hodens und Samenstranges. Fieber dauerte an, Chinin erfolglos. Sucht 13. IX. Seemannskrankenhaus auf.

Ist sehr hinfällig, stark abgemagert, gelblichblaß. Gang schleppend. Stimme matt. In letzter Zeit 35 Pfd. abgenommen. Linker Hoden und Nebenhoden hühnereigroß geschwollen, Samenstrang gleichmäßig verdickt; alles nicht schmerzhaft. Herz und Lunge o. B. Milz nicht palpabel. Im Blut keine Parasiten, nur Leukozytose. Hämoglobin 78%. Mehrere Schüttelfröste; erhielt Jodkali (14. IX.). Fieber fällt von 40° in 2 Tagen ab und bleibt unten. Pat. erholt sich

im Anschluß daran sehr schnell. Bei der Entlassung am 10. X. kaum wiederzuerkennen, ein ganz anderer Mensch geworden. Hoden ist ebenfalls kleiner. Wird auf seinen Wunsch entlassen.

Nach der Entlassung anfangs Wohlbefinden. November 1903 Schmerzen in den Schulterblättern und an den Rippen; letztere sollen so empfindlich gewesen sein, daß Pat. sich „kaum ankommen konnte". Auch Schmerzen beim Atmen. Allmählich abends Fieber mit Schmerzen im Hinterkopf, die sich gegen Nacht verstärkten. Krankheit wurde für Rippenfellentzündung gehalten. Prießnitzsche Umschläge. Schmerzen ließen nach, aber Fieber schwand nicht; keine Schüttelfröste.

5. I. 1904. Erneute Aufnahme ins Seemannskrankenhaus.

Klagen: Jeden Abend Fieber ohne Schüttelfrost, ferner Nachtschweiße. Beteuert nie geschlechtskrank gewesen zu sein. Extramatrimonieller Verkehr zugestanden. Steifheit im Nacken. Pat. legt eine seit dem 30. XII. geführte Fieberkurve vor, die 10 Uhr morgens eine Temperatur von 36,8 und 6—8 Uhr abends 39—39,6 zeigt.

Befund: Kachektisches Aussehen, graue Gesichtsfarbe. Kein Icterus. Hämoglobin 72%. Im Blut geringe Leukozytose mit Vorherrschen der großen Mononukleären, keine Parasiten. Keine Ödeme und Exantheme. Keine verdächtigen Drüsen. Knochen o. B. Knorpelknochengrenze der Rippen wenig verdickt. Rachen ohne Befund. Brustkorb symmetrisch. Untere Lungengrenzen vorn l. VI. R., r. V. R., hinten l. X. R., v. VIII. R., also rechts höher als links; rechte Pleura unten hinten frei, auch sonst nichts über der Lunge nachweisbar. Herz o. B. Leib nicht aufgetrieben, doch hat man ein Gefühl praller Resistenz besonders über der Lebergegend. Leberrand steht ein Fingerbreit unterhalb des Rippenbogens, Rand ist nicht deutlich abzutasten. Milz perkutorisch vergrößert, nicht palpabel. Beide Hoden in Ordnung, von der Erkrankung des linken Hodens ist nichts mehr nachzuweisen. Reflexe regelrecht. Am Nervensystem nichts zu finden. Augenhintergrund o. B. Keine deutliche Schankernarbe. Geringe Nackensteifheit.

In den nächsten Tagen Befund unverändert; täglich Fieber.

7. I. 03. Jodkali.

8. I. u. 9. I. Fieberabfall zur Norm. Jodkali 6,0 p. die.

13. I. Seit der Jodkalitherapie ist Pat. nicht wieder zu erkennen. Gesichtsfarbe ist frisch und gesund. Leberdämpfung völlig in normalen Grenzen, auch das eigentümliche Resistenzgefühl über der Lebergegend ist nicht mehr vorhanden. Untere Lungengrenzen rechts fast gleich wie links.

20. I. Entlassungstag. Im Blute nur Polychromatophilie; keine Vermehrung der Leukozyten. Organbefund regelrecht. Pat. hat sich vortrefflich erholt. Gewichtszunahme. Soll noch Jodkali weiter nehmen.

IV. C., Kaufmann. 29 J. Aufnahme 31. VIII. 03. Eltern und Geschwister sind gesund. Pat. war stets schwächlich, als Kind Masern und Diphtherie überstanden. Als Einjähriger gedient. Vom Juni 1897 bis Juni 1902 in Venezuela gelebt. 1899 Schanker, angeblich keine Sekundärerscheinungen, niemals Hg-Kur gemacht. Oftmals „kleine Fieberchen", immer rasch verschwindend; nur wenig Chinin genommen. Niemals Hämoglobinurie. Einmal leichter Icterus; nach Karlsbader Salz Heilung.

1902 Juni bis Oktober in Hamburg. Oktober 1902 nach Westafrika gegangen.

Anfangs keine Malaria-Prophylaxe. Nach 1 Monat erstes Fieber; kein Chinin, nach einigen Tagen Besserung. Es folgten einzelne Fieber, erst alle 14 Tage, dann wöchentlich, schließlich täglich. Ab und zu 1,0 Chinin genommen. Februar 03 kam er aus dem Busch zurück zur Küste. Er hatte Schmerzen im ganzen Unterleib; Arzt verordnete Diät und Abführmittel. Nach einigen Tagen Besserung. Keine Dysenterie. Nach 8 Tagen hohes Fieber, das etwa 12 Tage dauerte; mit Chinininjektionen behandelt und langsame Besserung. Etwa 6 Wochen später wieder Fieber, in der Zwischenzeit jeden 8. und 9. Tag 1,0 Chinin genommen und gut vertragen. Während des Fiebers heftige Milzschmerzen. Nach 8 Tagen Besserung, dann kamen Schmerzen in beiden Seiten der Brust hinzu, so daß der Arzt an Brust- und Rippenfellentzündung dachte; eventuell an ein typhöses Fieber. Im Blut keine Parasiten. Da keine Besserung, Aufsuchen eines Krankenhauses. Auch dort keine Parasiten gefunden, später jedoch Tertiana festgestellt. Nach Chinin in 8 Tagen fieberfrei. Schon damals (Mitte Mai 03) leichte Schmerzen in der r. h. Axillarlinie.

Er setzte die Prophylaxe fort, bekam aber trotzdem leichte Fieber. Juni heftige Schmerzen in der Milzgegend, später noch ein drückendes Gefühl in der Brust und stets leichte Temperaturerhöhungen. Arzt dachte an Leberabsceß. Ende Juni höhere Fieber, immer ohne Schüttelfröste; Arzt fand keine Parasiten, wollte operieren. Er ging darauf nach einem anderen Orte; Arzt daselbst hielt Erkrankung nicht für Leberabsceß und riet von der Operation ab. Reiste zur Heimat ab. In letzter Zeit Euchinin genommen.

Auf der Reise fast täglich Fieber, ohne Schüttelfröste; morgens niedrige, abends hohe Temperaturen. Starker Husten, nie Hämoptoe. Er nahm Euchinin 4 Tage 1,0, dann 1 Tag Pause. Fieber verschwand für 2 Tage, kam aber wieder mit Schmerzen in der rechten Schultergegend und war abends höher. Letztes Chinin am 30. VIII. (1,0 g).

31. VIII. Aufnahme ins Seemannskrankenhaus.

Jetzige Klagen: Abendliches Fieber ohne Schüttelfröste; Nachtschweiße. Kein Husten, kein Auswurf. Schmerzen in der rechten Seite und nach hinten, die nach der rechten Schulter ausstrahlen, besonders beim Lagerwechsel.

Status: Grazil gebauter, kachektisch aussehender, junger Mann, in ziemlich stark reduziertem Ernährungszustand. Eigentümlich fahlblasse Haut. Kein Icterus und keine Ödeme, desgleichen Exantheme oder Gelenkaffektionen. Am Nacken bis bohnengroße, ziemlich derbe indolente Drüsen; gleiche, weniger derbe in den Leisten. Exostose oberhalb der distalen Humerusepiphyse beiderseits. Hämoglobin 58%. Im Blutpräparat Polychromatophilie, keine Leukozytose. Rachen auffallend blaß. Brustkorb schmal, nur mäßig ausdehnungsfähig. Ober- und Unterschlüsselbeingruben beiderseits gleichmäßig eingesunken. Lungengrenzen vorn l. VI. R., r. V. J. R.; hinten l. X. R., r. VIII. R., rechts hinten nur wenig verschieblich; abwärts der VIII. Rippe r. deutliche Dämpfung, die sich nach r. bis in die Axillarlinie erstreckt; über dieser Dämpfung Atemgeräusch abgeschwächt, bisweilen hört man ein leises Rasseln, niemals Reiben. Sonst über der Lunge kein Befund. In der Lebergegend kein lokales Ödem. An der rechten Schulter nichts nachzuweisen. Herz o. B. Puls regelmäßig, von geringer Fülle und Spannung.

Leib nicht aufgetrieben, kein Erguß. Geringe Druckempfindlichkeit im rechten Epigastrium; keine abnorme Resistenz. Der untere Rand der Leber überragt

(perkutorisch) den Rippenbogen um 2 Fingerbreite, nicht tastbar, nur bei stärkerem Eindrücken empfindlich. Milz perkutorisch vergrößert, nicht palpabel. Urin ziemlich dunkel, frei von Gallenfarbstoff und Eiweiß. Am Bändchen der Glans penis kleine, nicht verhärtete Schankernarbe. Keine besonderen Zeichen abgelaufener Syphilis. Nervensystem o. B. Reflexe, Pupillen i. O. Körperwärme 39,9.

1. IX.—7. IX. Continua mit tiefen Remissionen. Im Blute nur Polychromatophilie. Schmerzen unterhalb des rechten Rippenbogens und zeitweilig auch in der rechten Schulter. R. h. o. über der Lunge scheinbar inkonstant Knacken; ganz spärliches schleimiges Sputum, Tbc. negativ. Chinin 1,0 beeinflußt den Fieberverlauf nicht. 7. IX. Sol. Kal. jodat. 6,0 : 180,0 g.

8. IX. 4×0,5 Jodkali p. die; gut vertragen. Temperatur geht herunter, Schmerzen lassen nach; Diurese steigt!

9. IX. Keine Schmerzen. Temperatur normal.

10. IX. Keine Schmerzen. Leber schwillt ab. Temperatur normal. Patient erholt sich sichtlich unter Jodkali. Hämoglobin 80% (bei der Aufnahme 58%). Bluthefund negativ.

14. IX. Leber überragt nicht den Rippenbogen. Knacken r. h. u. in den letzten Tagen nicht mehr gehört, jedoch noch leichte Schallverkürzung.

19. IX. Entlassungstag. Keinerlei Beschwerden. Patient sieht viel besser aus, hat vorzüglichen Appetit und gut an Gewicht zugenommen. Rechte Lunge steht mit der hinteren unteren Grenze 4 cm höher als links, ist wenig verschieblich. Blutbefund negativ. Milz nicht mehr vergrößert. Hämoglobin 90%. Wird auf dringenden Wunsch seinerseits entlassen.

Mitte November in Hamburg einen 8tägigen Rückfall; Fieber bis 39,5 ohne Fröste. Auf Jodkali schwand das Fieber prompt. Schmerzen in der rechten Seite hinten. 1904 bis April fast in jedem Monat ein ½tägiger Fieberanfall mit Temperaturanstieg bis 39,5, ohne Schüttelfrost. Nahm im April 14 Tage lang Chinin; Fieber blieb dann weg. Ging November 04 nach Westafrika. Erst mit der Ankunft daselbst Chininprophylaxe, jeden 8. und 9. Tag 1,0; angeblich ganz regelmäßig bis Anfang Juni 1905, dann nicht mehr. Auf der Ausreise bekam er 2 Tage nach Las Palmas spontan wieder Fieberbewegungen, abendlich stets bis 40°; dabei Druck in der Lebergegend und in der rechten Schulter. Er erbat vom Schiffsarzt entsprechend der früheren Behandlung im Seemannskrankenhause Jodkali; dies wurde verweigert, dafür Chinin, aber ohne Erfolg, verordnet. Keine Besserung. Der in Westafrika konsultierte Arzt wollte auch erst nicht an eine gute Jodkaliwirkung glauben und gab ebenfalls Chinin, jedoch erfolglos; endlich entschloß er sich zur Verordnung von Jodkali, das prompt wirkte.

Gesund bis Mitte Januar 05. Nach einer anstrengenden Reise ein Fieberanfall. Der Arzt verordnete sofort Jodkali mit gutem Erfolge. Im Februar wieder kurzdauernde Anfälle, dann häuften sie sich und dauerten mehrere Tage; oft bestanden Schulterschmerzen, auch nahm er jeden 8. und 9. Tag Chinin. Auf einer Reise ins Innere im April fast täglich Fieber. Bei der Rückkehr von derselben verweigerte der Arzt dieses Mal Jodkali und gab andere Medizin, gleichfalls ohne Erfolg. Schließlich bekam er dann Jodkali, aber der Arzt lehnte scheinbar die weitere Behandlung ab, weil Patient auf Jodkali gegen seine Ansicht bestanden hatte. Nach Jodkali Besserung; er nahm noch 8 Tage lang ca. 3,0 g p. die. Arzt in Westafrika hat nie Parasiten im Blut gefunden. Sonst dort nie krank gewesen.

Juni 05 Rückkehr nach Hamburg, weil doch keine definitive Heilung eintreten wollte. Auf dem Dampfer wieder Rückfälle, die ein Missionsarzt mit Chinin erfolglos behandelte. Der Schiffsarzt gab Jodkali, worauf Besserung. Anfang Juli in Hamburg wieder ein Rückfall und daher Aufnahme in das Seemannskrankenhaus 11. VII. 05. Letztes Chinin 7. VII. 05.

Jetzige Klagen: Schwäche, Druck in der Magen- und Lebergegend, bisweilen Schmerzen in der rechten Schulter.

Status: Patient sieht graufahl und kachektisch aus, kein Icterus. Hämoglobin 60%. Im Blut keine Parasiten, nur geringe Vermehrung der großen Mononukleären, Eosinophile nicht vermehrt, keine Leukozytose. R. h. u. von der VIII. R. abwärts Atemgeräusch gegen links abgeschwächt, aber vesikulär; daselbst einige grobe, inkonstante, trockene Geräusche, sonst Lungenbefund regelrecht. Lungengrenzen hinten r. VIII. R., l. X. R.; rechts wenig, links gut verschieblich. Milz perkutorisch vergrößert, nicht palpabel. Unterer Leberrand einfingerbreit unterhalb des Rippenbogens, stumpf, nicht druckempfindlich, Leberfläche nicht zu fühlen. Keine Schmerzen beim Lagerwechsel. Urin frei. Stuhl o. B. Nervensystem, Sensibitität, Pupillen i. O.

Körperwärme 39.

11. VII.—14. VII. Continua remittens. Nie Parasiten im Blut gefunden, auch sonst keine Ursache. Zeitweilig „wandernde Schmerzen im Leib“, besonders nachts.

14. VII. Jodkali 12,0 : 180,0.

16. VII. Temperatur ist heruntergegangen. Leber scheint etwas kleiner; Schallverkürzung r. h. u. zurückgegangen. Schmierkur begonnen.

22. VII. Patient klagte gestern abend, er habe das Gefühl, als ob er einen Fieberanfall bekommen sollte. Darauf heute Temperaturanstieg. Im Blute nur Polychromatophilie. Milz nicht deutlich palpabel. Gleichzeitig heftige Durchfälle, dieselben bieten jedoch nichts Charakteristisches. Jodkali und Schmierkur werden ausgesetzt, dafür Chinin gegeben und Opium.

23.—27. VII. Temperatur normal. Durchfälle haben allmählich nachgelassen.

28. VII. Hatte das Gefühl „wie wenn Fieber kommt“. Abends Temperaturanstieg bis 39° trotz Chinin. Im Blute keine Parasiten. Milz vergrößert.

1. VIII. Nachdem inzwischen Temperatur wieder zur Norm abgefallen war, heute abend Fieberanstieg.

5. VIII. Gestern abend wieder Temperaturanstieg. Es wurde seit 22. VII. fortgesetzt Chinin gegeben. Wird auf Wunsch nach Wiesbaden zur spezifischen Kur entlassen.

Der dortige Arzt teilte mit, daß der Patient daselbst mit mäßigem Fieber eintraf, sich aber sonst wenig Anhaltspunkte für eine genaue Diagnose fanden. Vergrößerung der Leber und Milz konnten nicht nachgewiesen werden. Durch die subjektiven Beschwerden wurde er an einen ähnlichen Fall, den er vor 2 Jahren behandelt hatte, und an die in der Therapie der Gegenwart niedergelegten Beobachtungen erinnert. Er stellte daher die Diagnose Lebersyphilis. Patient erholte sich unter einer sorgfältigen Inunktionskur bei gleichzeitiger Verabreichung von Jodkali geradezu glänzend, außerordentlich rasch und blieb bis zum Schluß der Kur absolut fieberfrei.

Anmerkung. Eine nach Abschluß des Vorliegenden bekannt gewordene, interessante Mitteilung sei hier angeführt. Patient begab sich in späterer Zeit,

nachdem er inzwischen wieder in den Tropen gewesen war, zu erneuter Kur nach Wiesbaden. Er befand sich in einem äußerst desolaten Zustande, der dadurch noch bedenklicher wurde, daß dieses Mal auch die frühere, stets erfolgreiche antisyphilitische Therapie versagte. Der hierdurch rege gewordene Verdacht, daß es sich dieses Mal nicht um eine luetische Affektion der Leber handele, wurde durch die Operation bestätigt. Es fand sich ein in die Brusthöhle durchgebrochener Leberabsceß, als Folge einer Erkrankung an Dysenterie, die er sich anscheinend bei seinem letzten Aufenthalt in den Tropen zugezogen hatte. Der sehr entkräftete Patient erlag bald diesem Leiden.

V. Gr., Heizer, 29 J. Aufgenommen: 4. IX. 04. Aus gesunder Familie. Als Kind Masern und Rachitis. 1896 Brustfellentzündung. Vor $1^{3}/_{4}$ Jahren Schanker und Schmierkur, seitdem angeblich keine Beschwerden mehr. Jetzt seit 5 Wochen krank; Schmerzen auf der Brust und allmählich Fieber. In ärztlicher Behandlung; nach Angabe mit allen möglichen Sachen behandelt, jedoch ohne den geringsten Erfolg. Vorher hatte er wegen Fieber in Philadelphia und Rotterdam gelegen.

Klagen: Abendliches Fieber, Schmerzen in der Brust, nächtliche Kopfschmerzen.

Befund: Kräftiger Mann mit zufriedenstellendem Ernährungszustand. Lungen o. B. Herzgrenzen regelrecht, über allen Ostien unreine 1. Töne, über Aorta leichtes systolisches Geräusch. Leib weich, nicht empfindlich. Leber nicht nachweisbar vergrößert. Milz nicht palpabel, nicht schmerzhaft. Leistendrüsen geschwollen, nicht schmerzhaft. Klopfempfindlichkeit des Brustbeines. Stirnbeinhöcker rechts bedeutend dicker als links. Am Glied indurierte Narben. Nervensystem o. B. Im Blut keine Parasiten, Polychromatophilie, zeitweilig Basophilie. Hämoglobin 75 %. Urin frei. Temperatur 38,2.

4. IX.—7. IX. Fieber mit starken Remissionen, Tbc. und Widal negativ. Beschwerden dieselben. Erhält anfangs Mixt. acid., später Jodkali 12,0 : 180,0 g 3 × täglich.

8. IX. Fieberfrei. Befinden gut. Knochenschmerzen und Kopfschmerzen geschwunden. Milz palpabel.

2. X. Entlassungstag. Seit 12. IX. auch Schmierkur. Krankheitserscheinungen und Beschwerden völlig geschwunden. Stets fieberfrei. Fühlt sich sehr wohl, hat sich sehr gut erholt und sieht blühend aus.

Anhangsweise sei hier noch ein Fall gebracht, bei dem zwar nicht das Fieber, sondern der sonstige objektive Befund mehr in die Erscheinung tritt; er gehört somit eigentlich nicht zum Thema, ist jedoch an sich und hier besonders wegen der prompten und eklatanten Jodkaliwirkung interessant und mag bei ähnlichen Fällen differentialdiagnostisch mitwirken.

VI. P., Maschinist, 26 J. Aufgenommen: 1. V. 05. Keine erbliche Belastung. Als Kind Masern. Bei der Marine gedient; in dieser Zeit an Tripper erkrankt, desgleichen an einem Halsleiden, das mit Pinselungen behandelt wurde. Ist viel im Ausland gefahren, hat wiederholt Malariaanfälle gehabt, die mit Chinin erfolgreich behandelt wurden. Lag Januar 05 in Calabar im Hospital mit Leber- und Milzschwellung, dort bekam er angeblich „fast jeden Tag eine andere Medizin". Im Hospital trat eine Hodenschwellung rechts hinzu, die nur wenig Schmerzen verursachte. (Tripper angeblich Juni 04 und damals geheilt, zu der-

selben Zeit auch 2 Bnboneu operiert.) Besserung der Hodenschwellung trat nach dem Verlassen des Hospitals nicht ein. Ging in Duala ins Lazarett; dort trat spontane Anschwellung des Gelenkes zwischen Metacarpus und 1. Phalanx des rechten Zeigefingers hinzu, die angeblich mit Salol und Tinct. Jodi behandelt wurde, ohne daß Besserung im Gelenke eintrat.

Auf der Rückreise nach Hamburg schwoll auch das linke Kniegelenk an; die Hodenschwellung wurde etwas kleiner, es bildete sich am unteren Pol eine Fistel, die sich aber wieder schloß.

Ankunft in Hamburg und Aufnahme ins Seemannskrankenhaus 1. V. 05.

Patient klagt über Schmerzen an der rechten Hand im Gelenk zwischen Zeigefinger und Mittelhandknochen und im linken Kniegelenk, sowie über Vergrößerung des rechten Hodens. Er will, eindringlich belehrt und befragt, niemals Spuren von Syphilis bemerkt haben, gibt nur zu, vor 2 Jahren eine Rhagade an der Eichel gehabt zu haben, letztere ist damals unter indifferenter Behandlung geheilt.

Status: Kräftiger Mann, Muskulatur und Fettpolster immerhin etwas reduziert. Hämoglobin 75%. Im Blut nur Polychromatophilie.

Schwellung des linken Kniegelenkes ohne deutlichen Erguß, völlige Streckung und Beugung sind beschränkt. Keine entzündliche Rötung. Starke Schwellung des Metacarpophalangeal-Gelenkes des rechten Zeigefingers, desgleichen am 4. rechten Finger, aber etwas geringer; nirgends bei beiden Fluktuation. Schmerzen und Bewegungseinschränkung besonders am Zeigefinger.

Mäßige, angeblich seit der Jugend bestehende Alopecie. Am Nacken und in den Leisten bis bohnengroße derbe Drüsen; desgleichen beiderseits bohnengroße Kubitaldrüsen. Rachen o. B. Keine verdächtigen Narben. Lunge und Herz o. B. Leib nicht aufgetrieben. Milz perkutorisch vergrößert, aber nicht deutlich palpabel. Urin frei, ohne Tripperfäden. Aus dem Gliede kein Ausfluß, am inneren Vorhautblatt undeutliche, nicht indurierte Narbe. Rechter Hoden gut enteneigroß geschwollen, Nebenhoden daselbst nicht deutlich zu unterscheiden; Hoden kaum druckempfindlich, derb, ohne Höcker, am unteren Pol anscheinend mit Hodensack verwachsen, daselbst durchschimmernder Eiter und eine verheilte Fistel. In beiden Leisten Inzisionsnarben von Bubonen. Nervensystem o. B. Pupillen regelrecht. Stuhl o. B. Temperatur 37,7. Behandlung besteht zunächst in Aspirin und Stauung.

Am 3. V. Temperatur 39°. Im Blut keine Parasiten, Polychromatophilie. Stauung lindert die Schmerzen, aber ändert sonst nicht den Befund. Vom 3. V. ab wird Jodkali 3,0 p. die gegeben. Aspirin wird ausgesetzt.

5. V. Temperatur normal. Gelenke schwellen rapide ab, rechter Hoden bis Hühnereigröße zurückgegangen. Fistel am unteren Ende des Hodens hat sich geöffnet und sondert mäßig Eiter ab. Rechter Samenstrang etwas geschwollen.

6. V. Es wird täglich bis 12,0 g Jodkali gegeben. Weitere schnelle Besserung, Kniegelenk fast völlig normal. Die Fingergelenke der rechten Hand schwellen beinahe unter den Augen ab!

10. V. Kniegelenk ohne Befund! Fingergelenke noch ganz wenig geschwollen; P. kann wieder schreiben, Hoden fast normale Größe, rechter Nebenhoden etwas verdickt, Samenstrang abgeschwollen.

19. V. Starke Gewichtszunahme. Zeigefingergelenk noch etwas geschwollen, kaum empfindlich.

25. V. Zeigefingergelenk fast völlig normal. Hoden ohne Befund.
1. VI. Fistel hat sich geschlossen.
5. VI. Entlassungstag. Blühendes Aussehen. 9 kg Gewichtszunahme. Gelenke völlig in Ordnung; am Zeigefingergelenk noch eine ganz leichte Verdickung, die nicht wesentlich hindert. Hoden, Nebenhoden und Samenstrang ohne Befund.

Die skizzierten Krankheitsbilder I bis V — eine Besprechung von VI unterbleibt im folgenden — geben gewissermaßen Schulfälle dafür wieder, daß man bei derartig unklaren Erkrankungen stets an die Möglichkeit einer syphilitischen Affektion denken und sich durch die spezifische Therapie über dieses ätiologische Moment vergewissern soll. Auch hier tritt das Fieber mit Begleitsymptomen mehr allgemeiner Art in den Vordergrund der Erscheinung, während sich seitens der Organe keine augenfälligen Stützen für eine sichere Beurteilung finden. Leber und Milz sind zwar fast durchweg vergrößert, aber nicht erheblich, und auch sonst bietet der Befund nichts Charakteristisches. Gelegentlich machte es wohl den Eindruck, als ob ein Befallensein der rechten Pleura diagnostische Anhaltspunkte bieten könnte, insofern dieselbe in den unteren Teilen nicht frei schien, und sich dort ein abgeschwächtes Atmungsgeräusch und spärliches Rasseln fand (kollaterales Ödem der Pleura?), wie bei IV, wo diese Erscheinungen anfangs eine in Abheilung begriffene Pleuritis mit Verdrängung der Leber nach unten vermuten ließen. Anderseits aber scheinen in den entsprechenden Fällen Hochstand und mangelnde Verschieblichkeit der hinteren rechten Lungengrenze wiederum eine Folge der vergrößerten Leber; übrigens sind zu einer Verlagerung der letzteren doch immerhin reichlichere Ergüsse nötig.

Ich füge am Ende der Arbeit zwei Kurven an und zwar diejenigen von Fall I und IIIb. Dieselben sind, abgesehen von äußeren Gründen, ausgewählt worden, da sie sich über den längsten, kontrollierten Zeitabschnitt erstrecken und somit, besonders I, den Fieberverlauf wie die prompte Wirkung des Jod übersichtlicher zur Anschauung bringen.

Fast allgemein treten bei diesen Fällen die oft recht beträchtlichen Schwierigkeiten hervor, die sie dem Beobachter bereitet haben; bei IV haben dieselben sogar zu anscheinend nachhaltigen Differenzen zwischen Arzt und Patient geführt, indem letzterer auf Grund der an seinem Körper durch wiederholte Heimsuchung gemachten Erfahrungen auf der Verabreichung von Jodkali bestand, während der Arzt sich ablehnend verhielt.

Tuberkulose, Leberabsceß und Malaria sind auch hier wieder diejenigen Erkrankungen, die am meisten differentialdiagnostisch in den Vordergrund getreten sind. Neumann hebt schon gelegentlich hervor, daß sich selbst bei einem ausgesprochenen Ergriffensein der Lungen dem Nachweis einer luetischen Affektion große Schwierigkeiten bieten, obwohl wir in der bakteriologischen Untersuchung einen sehr wichtigen, ja maßgebenden Notbehelf besitzen. Umsomehr war diese Verwechslung hier denkbar, wo ein mangelnder objektiver Befund keinerlei strikte Anhaltepunkte bot, oder die Begleiterscheinungen zur Annahme einer tuberkulösen Grundlage gelegentlich direkt verleiteten. Eine eventuelle Hilfe durch die Tuberkulinreaktion konnte bei dem schon bestehenden Fieber auch nicht als ausschlaggebend erwartet werden.

Die Vermutung, daß es sich um Malaria oder Leberabsceß handele, legte allgemein der Umstand nahe, daß die betreffenden sich viel im Ausland bzw. in Gegenden aufgehalten haben, wo diese Leiden verbreitet sind; ja man wurde zu dieser Annahme förmlich dort gedrängt, wo die Anfänge der Beschwerden mit Sicherheit mit der Zeit des Aufenthaltes in solchen Bezirken zusammengebracht wurden oder werden mußten. Soweit die Erkrankungen in diesen Ländern selbst zur Beobachtung gelangten, ist zu berücksichtigen, daß man daselbst auch heute noch mit der Diagnose Malaria schnell bei der Hand ist, und diese oft ein Kollektivum ist für alles, was Fieber zeigt, oder gelegentlich als Deckmantel für eine Verlegenheitsdiagnose dient. Dies gilt besonders dort, wo das Mikroskop bei der Untersuchung ausgeschaltet ist. Wie dringend notwendig aber die Heranziehung dieses Ratgebers für den Praktiker ist, führen auch ihrerseits die hier geschilderten Fälle vor Augen; anderseits aber weisen dieselben den Tropenarzt ganz besonders darauf hin, bei dem Kampfe gegen die Fieber in diesen Breiten auch der Syphilis als ursächlichem Faktor zu gedenken. Für die Differentialdiagnose mit Malaria sei der Tropenmedizin, deren Errungenschaften besonders der jüngsten Epoche bestrebt sind, in dieses Chaos Licht und Ordnung zu bringen, ein praktischer, diagnostischer Fingerzeig entnommen, auf den Laveran hingewiesen hat; er bedeutet, daß ein Fieber, welches einer viertägigen Chinindarreichung von täglich 1,5—2,0 nicht weicht, keine Malaria ist. Ein Erfahrungsgrundsatz, der infolge seines eminent praktischen Wertes weiterer Verbreitung und in dubiösen Fällen, wie z. B. hier, Beachtung und Nutzanwendung verdient! Infolgedessen wird man

auch im vorliegenden diejenigen Fieberattacken, die dem Chinin gewichen sind, in ätiologische Beziehung zur Malaria bringen müssen; dies wird besonders für die mehr zurückliegenden gelten, während man bei denjenigen der letzten Zeit auf Grund der erfolglosen Anwendung dieses Mittels eine andere Basis annehmen muß.

Die Diagnose Malaria wurde im hiesigen Krankenhaus ausgeschaltet, da das Chinin das Fieber nicht coupierte, das Blut niemals Parasiten aufwies und keine typische Milzschwellung vorlag. An Leberabsceß wurde besonders bei I und IV gedacht; bei diesen schienen die Lebervergrößerung sowie die in die rechte Schulter ausstrahlenden Schmerzen und bei I noch eine Leukozytose hierauf hinzudeuten, jedoch fehlten Schüttelfröste, auch wurde eine frühere Erkrankung an wirklicher Dysenterie in Abrede gestellt. Auf eine tuberkulöse Erkrankung wurde zeitweilig bei II gefahndet, da eine Lungenspitze verdächtig war; allerdings zeigte das Pyramidon keinen Einfluß auf das Fieber. Ähnlich verhielt es sich bei IV, wo auch noch Erscheinungen über der rechten Pleura suspekt waren. Betreffs der Hodenaffektion bei III neigte man zu der Annahme, daß es sich um eine „traumatische" handelte, da Patient sich erinnern zu können glaubte, mit einem Buch gegen den Hoden geschlagen worden zu sein, und keine Krankheit vorausgegangen war oder bestand, die dieses Leiden eventuell als Komplikation aufweist; gegen Tuberkulose und malignen Tumor sprachen auch der Verlauf.

Auf etwaige Beziehungen zur Syphilis wies die Anamnese hin, nur bei III wurde jegliche Infektion, die für diese Mutmaßung hätte in Betracht kommen können, bestritten; interessant ist bei diesem Falle, daß der betreffende bei seiner ersten Anwesenheit eine frühere Erkrankung an Tripper konzedierte, hingegen bei seiner zweiten Aufnahme trotz wiederholter und belehrender Vorhaltungen jegliche frühere geschlechtliche Erkrankung leugnete.

Auch eine fast allgemein vorgefundene, verdächtige Vergrößerung der Hals- und gelegentlich der Leistendrüsen, schien die Überlegung nach dieser Richtung zu lenken, zumal derartige Schwellungen bei latenter Syphilis oft das einzige Merkmal dafür sein können, daß die luetische Diathese noch nicht getilgt ist. Eine Vermehrung der eosinophilen Zellen, auf die Neußer und Eichhorn hingewiesen haben, ist nicht beobachtet worden; in solchen Fällen wird man stets sein Augenmerk auf die Anwesenheit von Helminten richten müssen, da ein derartiger Blutbefund hier gewöhnlich ein regelmäßiges Begleitsymptom ist.

Endgültige Klarheit wurde durch den prompten, meist geradezu zauberhaften Effekt von Jodkali geschaffen, der auch hier als letztes und ausschlaggebendes Glied der Beweiskette angesehen wurde; eine Argumentation, die ja auch sonst in der Praxis von der überwiegenden Mehrzahl als stichhaltig anerkannt wird und übrigens in den zu diesem Thema in der Literatur bekannt gegebenen Fällen, wo durch den Augenschein die spezifische Natur des Leidens klargelegt worden war (Ewald, Krause, Barry, König, Mannaberg, Sobernheim, Westphalen), durch den Erfolg ihre Berechtigung nachgewiesen hat.

Selbstverständlich wird man versuchen, durch die Anamnese wie durch den Nachweis von Residuen früherer syphilitischer Erkrankungen oder zur Zeit sonst vorhandener manifester Erscheinungen die Diagnose zu stützen; besonders ein derartiger Befund kann hier gegebenenfalles von Wichtigkeit sein, während die Anamnese stets nur von relativem Wert ist. Übrigens wird man einen strikten mathematischen Beweis bei der viszeralen Lues nie führen, sondern höchstens die spezifische Natur der Erkrankung mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit vermuten können. Mit dem objektiv Nachweisbaren ist die klinische Diagnose recht oft nicht zu sichern, sondern nur die Beurteilung des Gesamtbildes, wie es sich aus Vorgeschichte und Verlauf der Erkrankung, dem augenblicklichen Befund mit besonderer Berücksichtigung des Vorhandenseins anderer unzweifelhafter Symptome allgemeiner Syphilis, der Erforschung früherer Krankheiten, der Lebensweise des Patienten und eventuell der Gesundheit von Frau und Kindern usw. ergibt, wird dem Ziele näher führen. Eine aus der Praxis gewonnene Routine ist hier, entsprechend der Eigenart der Erkrankung wie der Menschen, ein besonders wertvoller Mentor. Welche Umstände gegebenenfalls als Pfadfinder auf den oft recht dunklen Wegen dieses heimtückischen Leidens dienen können, illustriert z. B. ein von Mannaberg erwähnter Fall, wo das Fehlen jeglichen Befundes besonders seitens der inneren Organe die Findigkeit der Conciliarii auf eine harte Probe stellte, bis eine gelegentliche Erklärung des Hausarztes über eine Tabes des Vaters der Patientin eine spezifische Kur zur Folge hatte, und die erste Hg-Injektion das schon lange bestehende Fieber prompt zum Schwinden brachte.

In allen hier ausführlicher geschilderten Krankheitsfällen schuf die spezifische Therapie, die sich im wesentlichen auf Jodkali beschränkte — Quecksilber wurde nur vorübergehend resp. nachträglich

angewandt — in dem physischen wie psychischen Verhalten des Erkrankten eine Wandlung, die gelegentlich wie ein Wunder mutete; besonders markant war der Umschlag bei I, wo einem vorgeschrittenen Zusammenbruch eine fabelhaft schnelle und auffallende Besserung sowie eine rapide Gewichtszunahme folgten; fast ebenso lagen die Verhältnisse bei IV. Ein Grund mehr, bei ähnlichen Fällen eine entsprechende Behandlung zu versuchen, nicht allein um Licht, sondern auch Heilung zu schaffen!

Hinreichende Anhaltspunkte für einen das Fieber verursachenden Herd waren in allen Fällen nicht vorhanden, jedoch neigte man analog den bereits bekannten Veröffentlichungen dazu, die Fieberbewegungen als Begleiterscheinungen gummöser Prozesse in der Leber aufzufassen, da auch hier dieselbe (ausgenommen V) noch den meisten objektiven Befund bot, und sie anderseits von den inneren Organen ja in erster Linie als Locus minoris resistentiae für eine syphilitische Affektion gilt. Bei dieser Annahme, in der Leber den Sitz der Erkrankung zu suchen, käme differentialdiagnostisch noch Carcinom in Betracht; für Syphilis würden dann u. a. nach Gerhardt die gleichzeitige Schwellung von Leber und Milz sprechen, da letztere beim Carcinom zu fehlen pflegt. Auch die geringen Symptome seitens der Leber würden keineswegs gegen diese Vermutung stimmen, da eine rein gummöse Hepatitis oft ohne wahrnehmbare Erscheinungen verläuft (Neumann). Es treten erst dann klinische Merkmale auf, wenn die syphilitischen Veränderungen der Leber so ausgedehnt sind oder gerade solche Stellen des Leberparenchyms betreffen, daß sie eine bedeutende Störung des Pfortaderkreislaufes veranlassen (v. Zeisl). Um derartig ausgedehnte Prozesse seitens der Leber würde es sich somit hier nicht gehandelt haben, da ja Ascites und Icterus fehlten, von denen letzterer allerdings auch sonst bei der Lebersyphilis selten zu sein pflegt; es sei denn, daß eventuell eine Beteiligung der Gallenblase, Cholecystitis luetica, besteht. Es wäre immerhin denkbar, daß im vorliegenden zirkumskripte, mehr flächenhaft im Lebergewebe gelegene Gummibildungen durch ihren Zerfall sich bei der Fiebererzeugung beteiligt und neben einer geringen Vergrößerung dieses Organes keine wesentlichen hier für den ätiologischen Zusammenhang mit Lues sprechenden resp. nachweisbaren Symptome zur Folge gehabt haben.

Anderseits aber macht die Schwere einiger Krankheitsbilder den Eindruck, als ob es sich nicht lediglich um mehr lokale, wenig ausgedehnte Herde besonders in der Leber und ein hiervon aus-

gehendes Resorptionsfieber handelt. Vielleicht sind hier noch ähnliche Prozesse an anderen Stellen im Innern des Organismus im Spiele, wie man nach den Befunden Sobernheims annehmen könnte. Sicherlich regt der Umstand, daß das Fieber auch ohne jedwede klinisch nachweisbaren Veränderungen der Organe verlaufen kann, wie auch Fall V zu zeigen scheint, zum Nachdenken an, als ob unter Umständen auch die Lues als solche das Fieber hervorrufen kann. So scheint es mir wahrscheinlich, daß vornehmlich dort, wo es sich um ein schweres Allgemeinbefinden und ausgeprägt hektisches Fieber handelt, dem spezifischen Virus bzw. Toxinen desselben noch eine besondere Rolle zukommt. Hierfür würde meines Erachtens der Umstand sprechen, daß durch die antisyphilitische Therapie eine so auffallende und schnelle Wandlung durch Einwirkung auf das Gift selbst geschaffen wurde; jedoch darf man nicht vergessen, daß ja auch sonst das Jod, das bekanntlich schon in kurzer Zeit in beinahe allen Geweben des Organismus zirkuliert, sehr rasch seine Einwirkung auf gummöse Formen zeigt. Anscheinend spricht bei dem Fehlen eines eventuell durch Pfortaderstauung bedingten Ascites für diese Toxinwirkung die Vergrößerung der Milz, die ja erfahrungsgemäß auch fast nie im Eruptionsstadium fehlt, wo sie dann sicherlich in dieser Hinsicht gedeutet werden muß; übrigens stößt man in diesem Zeitpunkte zuweilen auch schon auf eine, dann gewiß auch nicht anders zu erklärende Leberschwellung. Vielleicht kann man aus diesem Doppelbefund der Frühperiode unter Umständen analoge Schlüsse für die Spätperiode ziehen. Inwiefern die in allen von mir bekannt gegebenen Fällen (ausgenommen II) gefundene Verminderung des Hämoglobingehaltes zur Erläuterung der Temperaturerhöhung herangezogen werden könnte, wie es früher gelegentlich zur Erklärung des syphilitischen Fiebers geschehen ist, und auf die wie auf eine gleichzeitige Verminderung der roten Blutkörperchen Beobachter wiederholt hingewiesen haben, muß dahingestellt bleiben. Man muß abwarten, in welcher Beziehung hier wie auch sonst in der Lehre von der Syphilis durch die grundlegende Entdeckung Schaudinns Licht und Klarheit geschaffen werden wird, denn wir befinden uns bei den Arbeiten nach dieser Richtung noch im Anfangsstadium.

Die Nutzanwendung der geschilderten Fälle für den Praktiker besteht darin, dort, wo Unklarheiten eine exakte Diagnose nicht gestatten und besonders ein langdauerndes Fieber im Vordergrunde steht, stets sein Augenmerk auf die Möglichkeit einer syphilitischen

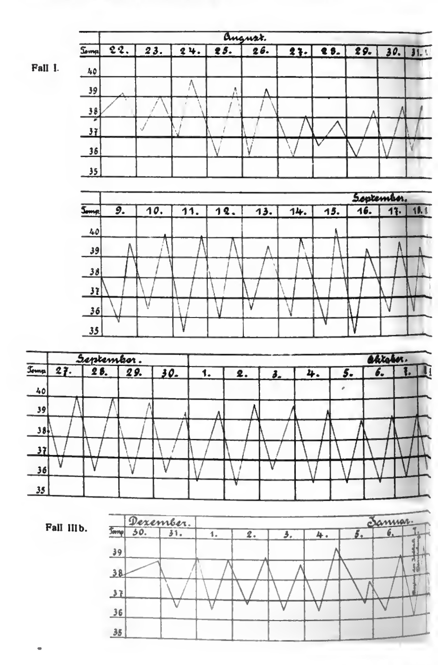
Affektion zu richten, vornehmlich wenn sich gleichzeitig noch eine Vergrößerung von Leber und Milz findet. Aber selbst wenn diese beiden wie die übrigen Organe einen absolut negativen, klinischen Befund darbieten, muß man diese Fieberzustände für suspekt halten, besonders wenn man im vorstehenden zu der Ansicht neigt, daß gummöse Herde der Ausgangspunkt des Fiebers sind; es ist denkbar, daß Veränderungen an den Eingeweiden durch ihren Sitz oder die Unzulänglichkeit der gewöhnlichen Untersuchungsmethoden der Entdeckung entgehen. In diesem Dilemma wird die diagnostische Kur eine maßgebende Gehilfin sein. Dem Arzte aber erwächst hier eine besonders große Verantwortung, da eine richtige Diagnose im Bunde mit der geeigneten Therapie über das Schicksal eines Menschen entscheiden kann; es würde somit einer Unterlassungssünde gleichkommen, in solchen Fällen nicht einmal versuchsweise eine diesbezügliche Behandlung eingeleitet zu haben.

Literatur.

1. Bäumler, Über das Verhalten der Körperwärme als Hilfsmittel zur Diagnose einiger Formen syphilitischer Erkrankungen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1872, S. 400.
2. Bozzolo, Über Fieber verborgenen Ursprunges. Münch. med. Wochenschrift 1904, S. 590.
3. Birt, The fever of late (visceral) syphilis, its diagnostic difficulties. Montreal med. journ. 1905, Octobre. Ref.: Zentralblatt f. innere Medizin 1906, S. 386.
4. Barry, A case of syphilitic disease of the liver presenting the symptoms of on abscess of the liver. The Indian Med. Gaz. 1904, S. 298.
5. Bristowe, Clinical Society's Transactions. London 1886, p. 249.
6. Carpenter, Fever in Tertiary Syphilis. The Journal of the American Med. Assoc. 1906, I, 987.
7. Carduci, Schwer zu erklärende Fieber. Münoh. med. Wochenschrift 1905, S. 732.
8. Caro, Langdanernde remittierende Fieber bei tertiärer Lues. Dentsch. Med. Woohenschrift 1893, S. 442.
9. Cesoni, Febbre sifilitica. Riv. crit. di clin. med. Firenze 1905, S. 189—194.
10. D'Amato, Sulla febbre sifilitica terziaria. Rif. Med. Naples 1906. Ref. Zentralblatt f. innere Medizin 1906, S. 1195.
11. Ewald, Zu der Mitteilung Klemperers „Über Fieber und Schüttelfröste usw.“ Therapie der Gegenwart 1903.
12. Futcher, Fever in Syphilis. The Lancet 1901, S. 222; New York Med. Journ. 1901, p. 1065; La Riforma Medica 1901, S. 169.
13. Gerhardt, Syphilis einiger innerer Organe. Berl. klin. Wochenschrift 1900, S. 1046.

14. Heubner, Über langdauernde Fieberzustände unklaren Ursprunges. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 64.
15. Hewlett, Pyrexia in the Course of Late Syphilides. The Lancet 1904, p. 658.
16. Israel, Ein neuer Weg zur Freilegung der Hinterfläche des rechten Leberlappens. Deutsche Med. Wochenschrift 1904, Nr. 14.
17. Joseph, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, II, Leipzig 1905.
18. Janeway, Fever in tertiary Syphilis. Americ. Journ. of the Medic. Sciences 1898, p. 251. Transactions of the Association of American Physicans 1898, p. 27.
19. F. Klemperer, Über Fieber bei Syphilis der Leber. Zeitschrift für klinische Medizin 1904, S. 176.
20. Krause, Über langdauernde Fieberzustände unklaren Ursprunges. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1905, Bd. 83.
21. König, Die Bedeutung der Lebersyphilis für die Diagnose der Bauchgeschwülste. Berl. klin. Wochenschrift 1905, S. 137.
22. G. Klemperer, Fieber und Schüttelfröste mit Leberschwellung (ulcerierte Lebergummata?) geheilt durch Quecksilber. Therapie der Gegenwart 1903.
23. McKenna, Syphilitic Fever. Med. News. N. Y. 1905, S. 1126.
24. Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankeiten, II, Leipzig 1906.
25. Lippmann, Ein weiterer Fall von Fieber und Schüttelfrost mit Leberschwellung usw. Therapie der Gegenwart 1904.
26. Lowenberg, Syphilitic Fever, report of a case. Med. Bull. Philadelphia 1906, S. 173–178.
27. Mannaberg, Über intermittierende Fieber bei viszeraler Syphilis namentlich der Lebersyphilis. Zeitschrift für klinische Medizin 1907, S. 253.
28. Münzer, Über langdauernde Fieberzustände unklaren Ursprunges. Zeitschrift f. Heilkunde, Bd. XXI. p. 251.
29. Mannaberg, Diagnostische Bemerkungen zu einigen Unterleibskrankheiten. Wien. med. Wochenschrift 1902.
30. Morgan, Syphilitic Fever. Philadelphia Medic. Journ. 1900, p. 360.
31. Prentiss, A Case of Syphilitic Fever. Philadelphia Medic. Journ. 1899, p. 215.
32. Rosenbach, Genügt die moderne Diagnose syphilitischer Erkrankungen wissenschaftlichen Forderungen? Berl. klin. Wochenschrift 1906, Nr. 35, 36.
— Quecksilber als Heilmittel bei gewissen Formen der Lebererkrankung nebst Bemerkungen über die Diagnose der Lues ex juvantibus. Therapie der Gegenwart 1904.
— Über die Behandlung der Leberaffektionen mit Quecksilber usw. Therapie der Gegenwart 1903.
33. Reye, Ein Beitrag zur Frage der fieberhaften luetischen Leberschwellung. Therapie der Gegenwart 1905, Nr. 8.
34. Raubitschek, Zur Kenntnis der fieberhaft tertiär-syphilitischen Organerkrankungen. Zentralblatt für die Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie 1906, IX, Nr. 17.
35. Riedel, Über die fieberhaft verlaufende Lues der Gallenblase und Gallengänge sowie der Leber. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 1905, XIV, 1, 2.

36. Sobernheim, Ein Beitrag zur Kenntnis der fieberhaft tertiär-syphilitischen Organerkrankungen. Therapie der Gegenwart 1905, Nr. 11.
37. Sidney Philipps, A Case of Syphilitic Fever resembling Tertian Ague. Brit. Med. Journ. 1889, p. 1217.
38. Savill, Clinical Journal London 1897, p. 87.
39. Tehart, Drei Fälle von syphilitischem Fieber. Russ. med. Rundschau 1906. Ref. Dermatolog. Zentralblatt 1906, Nr. 1.
40. Treumann, Ein Fall von luetischem Leberfieber. Münch. Med. Wochenschrift 1907, S. 963.
41. Vagda, Über das syphilitische Fieber. Vierteljahrsschrift f. Dermatologie und Syphilis 1875.
42. Veress, Über Lungensyphilis. Pest. Mediz. Chirurg. Presse 1904.
43. Weber, On Tertiary Syphilitic Fever and the Visceral and other Changes connected with it. The Lancet 1907, S. 728.
44. Westphalen, Fieber bei viszeraler Syphilis. Petersburger Med. Wochenschrift 1906, Nr. 36.
45. Williams, A Case of Late Syphilitic Pyrexia (intermittens essentiel fever of syphilis. Philipp, Savill, Seymonds, Ogle). The Lancet 1900, S. 1577.
46. Wunderlich, Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten. 1870, Leipzig.
47. Yeo, Brit. Med. Journ. 1884, p. 317.
48. Zeißl, v. Lehrbuch der venerischen Krankheiten, Stuttgart 1902.



Siebert, Fieber im Spätstad

September.

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.

19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.

9.	10.	11.	12.	13.	14	15	16	17
			Beginn der Jodkali Darreichung.					Bis zur Entlassung am 15. 11 dauernd fieberfrei

8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.
						Bis zur Entlassung am 20. 1. dauernd fieberfrei.

...um der Syphilis.

Beihefte

zum

Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene

unter besonderer Berücksichtigung

der Pathologie und Therapie.

Band XI.

Mit besonderer Unterstützung des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg und der Deutschen Kolonial-Gesellschaft

herausgegeben von

Dr. **C. Mense**, Cassel.

1907. Beiheft 5.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Wie erobert man Afrika für die weiße und farbige Rasse?

Von

Professor **Dr. Ziemann,**
Marine-Oberstabsarzt, Medizinal-Referent in Kamerun.

Vortrag, gehalten auf dem Internationalen Kongreß für Hygiene und Demographie zu Berlin 1907.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Ehe ich zur Erörterung meines Themas gehe, möchte ich bemerken, daß wir uns hier *nur* mit den tropischen Gegenden Afrikas, dem größeren Teile dieses Erdteils, beschäftigen wollen. Gemeint ist natürlich nicht die physische Eroberung, sondern eine Eroberung im sozialen und hygienischen Sinne. Ich hoffe allerdings beweisen zu können, daß wir in diesem Sinne Afrika durchaus noch nicht für die weiße Rasse erobert haben, ferner, daß auch die Negerrasse in der Gesamtheit dieses Ziel noch nicht völlig erreicht hat, daß aber die Möglichkeit für die farbige Rasse dazu gegeben ist, unter gewissen Einschränkungen auch für die weiße.

Wir wollen hier also absehen von den subtropischen Gegenden Afrikas, wie Algier, Marokko, Ägypten, dem ganzen Süden Afrikas. Dort vermag, wie die Erfahrung zeigt, die weiße Rasse überall zu gedeihen, ohne zu degenerieren, vorausgesetzt, daß man die vermeidbaren Schädigungen, wie die Malaria usw., zu bekämpfen versteht. Ich möchte von meinen Erörterungen zunächst auch ausschließen die Hochländer von 1200 m über dem Meeresspiegel an. Wir kommen auf diese noch zurück.

Die Schwierigkeiteu bei dieser Eroberung des tropischen Afrikas ergaben sich bisher durch a) die Eigenheiten des tropischen Klimas, b) durch den Tropen eigene Krankheiten und auch sonstige Umstände, die für die weiße wie farbige Rasse schädlich sind.

Natürlich kann ich das ungeheure Thema hier nicht auch nur annähernd ausführlich behandeln. Ich müßte dann Ihnen auszugsweise die ganze Tropenpathologie, die tropische Klimatologie und Hygiene vorführen. Was ich aber will, ist, Ihnen in ganz kurzen Zügen und von allgemeinen Gesichtspunkten ausgehend, die Richtschnur zu weisen, wie ich mir eine wahre und systematische Kolonisation des tropischen Afrika denke.

Vieles, was ich hier zu sagen habe, trifft auch für die übrigen Tropen zu.

Betrachten wir nun zunächst die farbige Rasse. Sie werden mir einwenden, daß der Neger ja Afrika in hygienischem Sinne nicht mehr zu erobern braucht und daß bei ihm bereits Akklimatisation an das Klima eingetreten ist. Sie werden hinweisen auf die herkulischen Gestalten unter den Negern, auf die volkreichen Städte, die, wie im Hinterlande von Süd-Nigeria, an Einwohnern bis zu Hunderttausenden zählen. Ich möchte aber betonen, daß, wo eine wirkliche Massenbevölkerung der Neger auftritt, sie sich fast immer nur findet in mehr oder weniger hochgelegenen Gegenden mit Gebirgs- oder in Gegenden mit mehr oder weniger Steppenklima.

Leider läßt uns in Afrika die Statistik noch sehr im Stich. Wir wissen noch wenig oder gar nichts in vielen Kolonien von der allgemeinen Mortalität und Morbidität der Neger, über Zahl der Kinder und Sterblichkeit der einzelnen Lebensalter. Die meisten Neger haben es noch nicht gelernt, mit der Zeit zu rechnen, und sind ihnen Zahlen äußerst schwankende Begriffe. Ich hatte z. B. in Kamerun den Eindruck, daß das durchschnittliche Lebensalter der Neger bedeutend geringer ist wie das der europäischen Rasse in Europa, daß die Zahl der Kinder, welche die einzelne Negerin gebiert, meist zurückbleibt hinter der entsprechenden Zahl der in Monogamie lebenden Europäerinnen. Tatsache ist auch, daß man äußerst selten wirklich alte Leute zu sehen bekommt. Tatsache scheint mir ferner, daß, mit den oben erwähnten Ausnahmen, in weiten Teilen des tropischen Afrika die Bevölkerungsmenge noch lange nicht groß genug ist, um das Land mit seinen unendlich reichen Naturschätzen für sich und die europäischen Herrscher genügend auszubeuten. Ich möchte ferner aufführen, daß, wie mir von fast allen europäischen Ärzten in Afrika bestätigt wurde, die Neger, wenigstens soweit sie mit Europäern in Berührung kommen, eine unendlich größere Zahl von Krankheitstagen aufweisen, auf den Kopf der Bevölkerung gerechnet, ohne die bloß eingebildeten Krankheiten zu berücksichtigen, wie die weiße Rasse.

Statistische Erhebungen über alle diese bisher von Medizinern und Verwaltungsbeamten meist ganz vernachlässigten und praktisch doch so wichtigen Fragen sind daher dringend geboten.

Da nun anerkanntermaßen beim Neger eine recht erhebliche, ja vollkommene Akklimatisation an das Klima selber erzielt ist, die ihm auch schwere körperliche Arbeit ge-

stattet, die ihm auch gestattet, weit erheblichere Kalorienwerte an Nahrungsmitteln zu sich zu nehmen als der Europäer, so sind die erwähnten Schädigungen in einer Reihe von Mißständen zu suchen, die vom Klima mehr oder weniger unabhängig sind. Das intensive Studium der Bevölkerungsfrage kann daher nicht intensiv genug betrieben werden. Wir suchen immer nach neuen Bazillen, nach neuen Parasiten, und bin ich gewiß der letzte, die ungeheure Wichtigkeit dieser Forschungen zu unterschätzen. Aber man vergesse darüber auch nicht das politisch und wirtschaftlich so wichtige Studium der eigentlichen Tropenhygiene und speziell der Bevölkerungsfrage. Das aber wird von dem Gros der Tropenärzte noch lange nicht genügend beachtet. Und darum soll das Folgende eine Art von kolonialhygienischem Programm geben.

Was nützt uns in Afrika eine Fülle kolonialer Werte, wenn nicht genügend Eingeborene da sind, um jene Werte zu ernten bzw. sie dieselben aus Faulheit verkommen lassen. Jedenfalls ist bisher an vielen Orten Afrikas die Menge der eingeborenen Bevölkerung ganz erheblich überschätzt worden.

Ohne genügende Zahl von Eingeborenen kommen wir auch mit Eisenbahnen und Ausbau der Wege allein nicht weiter.

Ich werde nun die hauptsächlichsten Gründe für jene relative Bevölkerungsarmut und sonstigen hygienischen Schäden anführen. Dieselben treffen für mehr oder weniger große Teile Afrikas zu.

Es ist in den riesigen Urwaldregionen zunächst der Urwald selber, welcher rein mechanisch die Ausdehnung der Bevölkerung hemmt. Dieselbe kann mit ihren primitiven Werkzeugen die Riesen des Urwalds nicht genügend bezwingen, um Kulturen anzulegen. Dazu kommt noch, daß das in dem feuchtwarmen Klima schnell wuchernde Unkraut die Kulturen ohne den Fleiß des Menschen leicht ersticken macht. Nicht umsonst herrscht in den unermeßlichen Urwäldern ein so geringes höheres Tierleben, da die klimatischen Faktoren, die das animalische Leben begünstigen, wie in erster Linie das Licht, durch die dichte Baumdecke abgehalten werden. In weiten Teilen Afrikas ist der Neger noch ganz auf schlecht gearbeitete Haumesser angewiesen. Der Pflug und die Egge sind noch in weitesten Gegenden gänzlich unbekannt. Selbstverständlich wird man durch rationellere Methoden des Fällens von Bäumen usw. da manches erreichen.

Die häufigen Kriege und der Kannibalismus der Bevölkerung werden mit dem Zunehmen des Einflusses der europäischen Herrschaft und Kultur ganz von selbst verschwinden, wodurch ein weiteres Moment, welches hindernd auf die Bevölkerungszunahme wirkt, wegfällt.

Auch Mängel der Wohnung, Kleidung und Ernährung wirken außerordentlich oft krankheitserregend und infolgedessen hindernd auf die Volksvermehrung ein. Ich habe bei einigen Stämmen Hütten gesehen, bei denen jede Ventilation ausgeschlossen war und nie ein Lichtstrahl hineingelangte. Wir müssen in der Beziehung belehrend und erziehend auf die Eingeborenen einwirken. Wir haben durch ständige Belehrung in Duala (Kamerun) erreicht, daß stellenweise fast 40—50% der Hütten mit Fenstern und Sonnenschutz durch Verlängerung des Daches versehen, ja viele massive Häuser gebaut wurden.

Auch die Mißstände bezüglich der Kleidung sind zum Teil groß. Warum leidet gerade der Neger so häufig an Erkältungskrankheiten? Weil er viel ungeschützter den wechselnden Einwirkungen des tropischen Klimas gegenübersteht als der Europäer, der die Wärmebilanz seines Körpers durch verschiedene Kleidung den klimatischen Faktoren anpassen kann. Man kann ja die geringe Bekleidung bzw. Nichtbekleidung des Negers im tropischen Tieflande mit seinem gleichmäßigen Klima in der heißen Jahreszeit hygienisch finden, da sie ihm eine ausreichende Abgabe überschüssig produzierter Körperwärme durch Leitung, Strahlung und Verdampfung gestattet. Wir kommen auch darauf später noch zurück. Ganz anders gestaltet sich die Sache, wenn in der Regenzeit oder in der Übergangszeit kalte Regenmassen vom Himmel niederprasseln und dadurch starke Durchkühlungen des nackten Körpers bewirken. Nicht umsonst ist das dringende Verlangen eines jeden Negers zunächst darauf gerichtet, sich Regenschirme zu verschaffen. Warum erkrankt der Neger, der in der Regenzeit mit nackten Füßen stundenlang durch den feuchten Erdboden stampfen muß, beinahe zehnmal so häufig an Rheumatismus, Bronchialkatarrhen und Lungenentzündungen wie der Europäer, der durch entsprechende Kleidung sich schützt. Nicht aus Nachahmungssucht kauft sich der Buschneger, wenn er nur irgend kann, Kleidungsstücke, sondern, da sie sein physisches Wohlbehagen gegen die Wechselwirkungen des Klimas schützen. Ich sehe natürlich ab von den lächerlichen Elegants der sog. gebildeten Neger. Machen wir die Neger kauf-

kräftiger, werden auch die erwähnten Krankheiten sich vermindern. Ich halte es für eine Mär, daß auf einigen Südseeinseln die Insulaner bloß deshalb dahinsterben sollen, weil ihnen die Kultur des Weißen die Hosen gebracht. Hier spielen andere Faktoren mit, Übertragung von Krankheiten usw., die auf das Schuldkonto der weißen Rasse zu setzen sind. Es ist ein dankbares Unternehmen, die Gründe zu studieren, welche manche Stämme unter den Naturvölkern zum Aussterben bringen. Die Kultur braucht keiu Gift für den Eingeborenen zu sein, wenn wir sie ihm nicht zum Gifte machen. Wir müssen da verlernen, alte Dogmen, die sich von Buch zu Buch fortpflanzen, ohne Kritik nachzubeten.

Von allergrößter Bedeutung ist für die Eingeborenen ferner die Ernährungsfrage. Abgesehen von den Steppenvölkern leiden die Volksstämme des Urwaldes in den Tropen fast alle an einer zu einseitigen bzw. einer Unterernährung. Der Bedarf an tierischem Eiweiß wird nicht gedeckt. Der Konsum an Kohlehydraten und Fetten ist meist ein sehr ungleichmäßiger. Dauerernährungsmittel, wie Reis und Mais, welche trotz des tropischen Klimas auch monatelang nach der Ernte aufbewahrt werden können, fehleu noch in weitesten Strichen des tropischen Afrika. Statt dessen werden meist Pisang und Maniok bzw. Makobo, Jams und Bataten genossen, die sich nicht lange konservieren lassen. Oft genug bedingt der Genuß von nicht genügend gewässertem Maniok (Manihot utilissima Pohl) auch mehr oder weniger chronische Blausäurevergiftungen. Mit Ausnahme von Maniok findet die Ernte dieser Früchte nur zweimal im Jahre statt und ist die Folge davon, daß der Neger lange Zeit im Jahre unterernährt wird, um zur Zeit der Ernte sich wieder den Leib mit sinnlosen Mengen von Kohlehydraten vollzustopfen. Die Elastizität des Darmkanals leidet dadurch im empfindlichsten Maße, und führe ich auf die Ernährungsweise des Negers indirekt auch die ungeheure Menge von Leistenbrüchen bei ihnen zurück. Darmkrankheiten sind beim Neger viel häufiger als beim Europäer, besonders Verstopfung. Ricinusöl ist in Afrika die weitbekannteste Medizin.

Äußerst schädlich wirkt in weiten Teilen die sinnlose Art der Kinderernährung. Meist erfolgt die Entwöhnung von der Mutterbrust ganz plötzlich, und wird dann deu Kindern Maniokbrei in den Leib gestopft. Durchaus nicht alle Stämme kennen, wie z. B. die Togoneger Ober-Guineas, die Suppenernährung als Übergang. Ja, ich habe Mütter gesehen, welche ihren ganz kleinen

Kindern, um den Leib „stark" zu machen, 1—2 Liter Wasser einpumpten. Dies noch dazu in einem Lebensalter, wo die Malaria gerade am häufigsten auftritt. Es ist ferner Tatsache, daß die Eingeborenen vielfach manche Früchte und Gemüse der Tropen, die einen herrlichen Genuß bilden, noch gar nicht kennen. Ich fand z. B., daß Carica Papaja, welche das so außerordentlich gesunde Papajotin (einen Stoff von ähnlicher Wirkung wie das Pepsin des Magens) enthält, von den Negern meist noch gar nicht gegessen wird. In vielen Tropengegenden gibt es überhaupt noch keine schmackhaften Früchte, wie Ananas, Mangos, Guajaven, Orangen usw., obwohl der Boden sie wohl hervorbringen könnte. Unsere heilige Pflicht ist es, in der Beziehung durch eigenes Beispiel, durch Anlage immer neuer Kulturen Lust und Liebe zur tropischen Landwirtschaft zu erziehen.

Ich habe in der Beziehung bereits mit Erfolg versucht, in Kamerun dafür Propaganda zu machen. Wir pflanzten in einem Jahre allein auf dem dürren Sandboden Suellabas, unseres schönen Seesanatoriums Kameruns, über 4000 Ananas.

Schädigend auf die Negerbevölkerung wirken auch vielfach Mißstände bezüglich der Ehe und Geburt. Bei manchen Volksstämmen ist das Heiratsalter der Mädchen erschreckend früh festgesetzt. Ja, ich kenne Stämme, wo die Heiraten schon zwischen dem siebenten und achten Jahre stattfinden. Manche unter ihnen sind sich des Schädlichen dieser Einrichtungen wohl bewußt und hängen nur aus Gewohnheit noch an dem alten Schlendrian.

Auch die aus Aberglauben erfolgenden künstlichen Aborte sind ein schwerer Schaden für die Bevölkerung. Die Mütter glauben nämlich, daß sie nicht gleichzeitig mehrere Kinder verschiedenen Alters stillen könnten und führen, wenn sie daher im zweiten oder dritten Jahre nach einer Geburt wieder schwanger werden, künstlichen Abort herbei. Die Folge davon ist natürlich häufige Sterilität. In manchen Teilen Kameruns kommen auf diese Weise von 10 Schwangerschaften nur 3 zur natürlichen Austragung. Ich war geradezu erschreckt und erstaunt über die Häufigkeit von Erkrankungen der Genitalorgane bei Negerinnen, insbesondere der Knickungen und Verlagerungen der Gebärmutter.

Ein großer Schaden für die physische Entwicklung der Negerrasse ist ferner, daß alle schwere Arbeit fast nur der Frau aufgebürdet wird. Herzschwäche fand ich bei den überarbeiteten Negerinnen ungemein häufig. Ich brauche das nicht im einzelnen

auszuführen. Eine weise Gesetzgebung kann da sehr viel erreichen durch Steuern und durch Abschaffen der oft sinnlos hohen Preise für den Weiberkauf die Eheschließung erleichtern.

Auch die Inzucht, die oft durch die isolierte Lage mancher Stämme bedingt ist, ist zum Teil erschreckend. Man wende nicht ein, daß alle die erwähnten Schädigungen nicht zu heben wären! Ich möchte es mit vollster Bestimmtheit behaupten, daß die übergroße Mehrheit der Neger sehr wohl der ständigen und wohlmeinenden Belehrung zugänglich ist. Wir haben dafür in Kamerun, Togo und Ostafrika reiche Beweise. Es kommt nur darauf an, wie es ihnen gesagt wird. Man soll in den Tropen dem Weißen wie dem Neger nicht gelehrte und weise Ratschläge geben: „Das mußt du tun, das mußt du nicht tun", sondern auch, warum man das und das tun, das und das lassen soll. Waren zehn Belehrungen erfolglos, die elfte wird eventuell doch Erfolg haben. Man muß zu Naturkindern vor allem in Gleichnissen reden und mit Hinweisen auf den Europäer.

Ich erinnere mich speziell eines Erlebnisses gelegentlich einer Expedition ins Hinterland von Kamerun. Von weither waren die Leute zusammengeströmt, um den Belehrungen über Gesundheit und Viehzucht zu lauschen. Schließlich sagte der Häuptling: „Wir haben alles verstanden, was du gesagt, nur wir sind zu dumm, das auf einmal zu behalten. Du mußt uns versprechen, wiederzukommen." Es ist nicht hier der Ort, jenen Tag, der auch in psychologischer Beziehung tiefen Einblick in die Negerseele gewährt, weiter zu schildern.

Was ich daher verlange, ist ein tiefes, liebevolles hygienisches Verständnis der Verwaltung für alle jene so eminent wichtigen Fragen, die mindestens ebenso wichtig sind wie Reinhaltung der Wege und Straßen.

Von größter Bedeutung können kleine Flugblätter werden, die in der Eingeborenen-Sprache die Elemente der Hygiene ebenso geben.

Häufig waren früher Todesfälle die Folge des Fetischglaubens, daß man nur durch die Schuld eines Dritten sterben könne, weshalb jener Dritte auch zum Tode verurteilt wird.

Dieser Fetischglaube verschwindet von selbst mit dem Vordringen der europäischen Kultur und der Machtsphäre des Europäers.

Ein äußerst wichtiges, schädigendes Moment haben wir aber noch in der riesigen Einfuhr von Alkohol in fast allen euro-

päischen Kolonien. Ich hatte mir früher, da der Alkohol bei dem Transport nach dem Hinterlande in den einzelnen Handelszonen meist immer mehr verdünnt wird, die Schädigungen des Alkoholkonsums unter den Eingeborenen auch nicht so schlimm vorgestellt. Ich habe aber mittlerweile gesehen, daß manche Stämme direkt dadurch degeneriert werden. Das grauenhafte Beispiel einer Alkoholisierung, wie sie auf den Nord-Faröer-Inseln stattfindet, muß uns warnen. Das Beispiel Norwegens zeigt, daß bei nötiger Energie das Problem des Alkoholismus sehr wohl zu lösen ist. Es wäre dringend zu fordern, daß alle europäischen Völker, welche koloniale Interessen in Afrika haben, sämtlich den Alkoholimport nach Afrika für die Neger verbieten. Dies zum Segen des europäischen Handels, zum Segen der farbigen Rasse, welche wir ja doch fähiger machen wollen im Kampfe ums Dasein und in der Erwerbung kolonialer Werte für uns. Es gibt, wie jeder Afrikaner weiß, eine ganze Anzahl von Stämmen, die gar nicht die Kunst der Herstellung alkoholischer Getränke wie Palmwein, Durrahbier usw. kennen. Außerdem sind diese Getränke an Gefährlichkeit gar nicht zu vergleichen mit dem billigen, schlechten, nach Afrika importierten Schnaps. Es wäre eine grenzenlose Kurzsichtigkeit, wenn nicht bald in dieser so eminent wichtigen Frage des Verbots von Schnapseinfuhr für die Neger eine Einigkeit in Europa erzielt würde. Wo ein Wille ist, da muß auch ein Weg sein. Der Handel Afrikas, besonders nach weiterem Ausbau von Wegen und Eisenbahnen, wird dadurch reichsten Segen haben. Wir sehen also, wie viele Schädigungen in der physischen Entwicklung der Neger wir sehr wohl durch unseren eigenen Willen beseitigen können.

Den erwähnten Schädigungen gegenüber treten die Krankheiten als schädigende Momente für die farbige Rasse beinahe zurück. Ich nenne hier in erster Linie die Malaria. Dieselbe wirkt schädigend, zum Teil direkt, zum Teil indirekt, indem sie die Widerstandskraft der Neger mindern hilft. Jedenfalls gewinnt der Neger, wie ich schon seit jeher betont habe, keine wahre Immunität gegen die Malaria, sondern im Laufe der Jahre nur eine relative Giftimmunität. Das heißt, man findet selbst beim erwachsenen Neger nicht selten Malaria-Parasiten, aber sie üben meist keine nennenswerte Giftwirkung mehr aus.

Zwar ist ein direkter Kampf, wie man ihn durch die Chininisierung der ganzen Bevölkerung beginnen wollte, bei dem Gros der eingeborenen Bevölkerung wegen der Fluktuation derselben meist

nicht möglich durchzuführen. Wir müßten dann hundertmal so viel Polizisten und Soldaten anstellen, als wir jetzt schon haben, und sehr, sehr viel mehr ärztliches Personal. Indessen, die Malaria ist wie die Tuberkulose mehr oder weniger eine Krankheit der Unkultur. Überall, wo wir gesunde Ortschaften anlegen, wo die Malaria keine Entwicklungsbedingungen findet, wo Licht und Luft, die Feinde der Malaria-Moskitos, Zugang haben, schwindet die Malaria ganz von selbst. Ich habe bei einer kürzlichen Untersuchung von 96 im Alter von 1—3 Jahren befindlichen Duala-Kindern auf der Höhe der Regenzeit nur noch ein Drittel so viel Infektionen gefunden wie in früheren Jahren, und zwar 31 %, gegen 95 % bei Untersuchung von 60 Kindern im Jahre 1903. Dies, nachdem die Stadt nach hygienischen Grundsätzen neu aufgebaut und der direkte Kampf gegen die Anophelinen durch Sanitätskolonnen übernommen war. Dieselben haben die Tümpel, in denen die Anophelinenlarven gedeihen, alle acht Tage mit Saprol (einem petroleumähnlichen Stoffe) zu begießen, um die erwähnten Larven zu ersticken.

Wir kommen auf die Malaria noch zurück bei Besprechung der Eroberung Afrikas durch die weiße Rasse.

Die Pocken sind, wie schon in meinem anderen Vortrage[1]) ausgeführt, die zweite große Plage der Eingeborenen. Es ist Ihnen schon gezeigt worden, daß wir sehr wohl in der Lage sind, den systematischen Kampf gegen sie aufzunehmen.

Bezüglich der Schlafkrankheit, die in Afrika ja bekanntlich durchaus nicht überall herrscht, und die die höher gelegenen Länder von 1000 m über dem Meere meist zu verschonen scheint, sind umfassende Untersuchungen zur Abwehr bekanntlich im Gange. Durch Isolierung der Kranken und Verdächtigen, Stationieren von Ärzten an den Karawanenstraßen, wo systematische Untersuchungen der Träger auf Drüsenanschwellungen usw. stattzufinden haben, Vernichten der günstigen Brutbedingungen der Stechfliegen, welche die Krankheit übertragen, werden wir die Krankheit einzudämmen suchen, auch wenn die therapeutischen Versuche nicht so übermäßig ermutigend bleiben sollten. Auf die klinischen Seiten dieser Krankheit, deren endemisches, wenn auch nicht sehr häufiges Vorkommen ich auch in Kamerun feststellen konnte, wollen wir hier

[1]) H. Ziemann, Über Schutzpockenimpfung in den Kolonien. Referat, gehalten auf dem Internat. Hygienekongreß, Berlin 1907. Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene 1908.

nicht weiter eingehen, auch nicht auf einige Versuche mit dem von Thomas zuerst dagegen versuchten Atoxyl als Heilmittel.

Ich will daher auch absehen von der Deutung von ungeheuer feinen, optisch fast unsichtbaren Spirochaeten, die ich einige Male in dem ausgedrückten Inhalte des Stechrüssels von Stechfliegen (Glossina fusca und palpalis) finden konnte.

Über die bez. Versuche in Kamerun erscheint besonderer Bericht.

Die Dysenterie und, wie ich schon früher hervorgehoben, auch die Ankylostoma-Wurmkrankheit sind in Afrika überall weit verbreitet. Die letztere Krankheit ist bekanntlich identisch mit der in manchen Bergwerken herrschenden Wurmkrankheit, bei der die betr. Würmchen die Darmschleimhaut anbohren und durch Blutsaugen die Menschen blutarm machen. In Duala hat sich dieselbe kolossal verbreitet infolge der Sitte der Neger, oft in demselben Süßwassertümpel zu baden, aus dem sie das Trinkwasser entnehmen und können die jungen Würmer auf diese Weise leicht durch die Haut sowohl als durch den Mund in den Körper gelangen. Schaffung guter Wasserversorgungen für Farbige und Weiße werden auch diese Krankheiten bekämpfen helfen. Der Dysenterie versuchten wir in Kamerun bei den kaufmännischen und industriellen Betrieben, welche oft Hunderte und Tausende von Negern, fern von ihrer Heimat, beschäftigen, zu begegnen durch detaillierte Vorschriften über Verpflegung, Krankenhausbehandlung usw. Dieselben haben sich sehr gut bewährt. Der Europäer kann sich gegen diese Krankheiten bedeutend mehr schützen als bisher der Eingeborene.

Gelbfieber hat, wie Sie wissen, in Westafrika bis jetzt erst sporadische Verbreitung gefunden. Endemisch herrscht es in mäßigem Grade nur in einigen Plätzen Ober-Guineas. Um so intensiver muß unsere Aufmerksamkeit darauf gerichtet sein, eine weitere Verbreitung zu verhüten, um so mehr, als die Gelbfieber übertragenden Mücken nach meinen Feststellungen in Westafrika äußerst verbreitet sind. Einheitlichkeit der Quarantäne-Ordnungen der einzelnen Kolonien wäre daher dringend geboten.

Lepra ist zum Teil in ungeheurer Menge unter den Negern verbreitet. Speziell die englischen Kolonien haben durch Schaffung mustergültiger Lepraheime bereits den Kampf gegen jene Krankheit begonnen. Der Kampf ist ziemlich schwierig, da der Neger äußerst ungern die Lepraheime aufsucht, wo er nicht mehr sein

eigener Herr ist. Der Kampf gegen die Lepra ist auch in Kamerun aufgenommen, und ist geplant, bei jeder größeren Station Leprahäuser zu errichten. Gott sei Dank scheinen wir in Afrika von einer anderen Geißel der Menschheit, der Tuberkulose, nicht so heimgesucht zu sein, wie in Europa. In Kamerun wenigstens scheint sie sehr wenig verbreitet. Tuberkulose des einheimischen Viehs habe ich in Kamerun trotz vieler Untersuchungen überhaupt noch nicht gefunden. Leider aber zeigen die Geschlechtskrankheiten Neigung zu immer weiterer Verbreitung. Ein äußerst mühevoller Versuch, die Prostitution in Duala zu überwachen, scheiterte, da die betr. Weiber einfach in den „Busch“ entliefen. Dagegen soll in Deutsch-Ostafrika die Überwachung zum Teil durchgeführt sein. In englischen Kolonien besteht diese Überwachung überhaupt nicht. Durch prinzipielle Gratisbehandlung der geschlechtskranken Neger und weitgehende Belehrung der Weißen und Farbigen haben wir in Kamerun den Kampf doch nicht ruhen lassen. Andere Krankheiten, wie Framboesia, Zeckenfieber, spielen als direkt schädigende Momente für die Volksvermehrung keine bedeutende Rolle. Auch gegen diese Krankheiten läßt sich vieles erreichen durch geeignete Belehrung und Prophylaxe. Framboesia ist in Duala gegen 1898, wo ich sie in stärkster Verbreitung feststellte, unendlich seltener geworden, nachdem das Evangelium der Seife immer wieder gepredigt war in den öffentlichen Gesundheitsbelehrungen. Auch wurde Jodkali als bestes Heilmittel in größten Mengen gratis abgegeben.

Bedenklich für die Volksernährung ist, wie ich schon oben erwähnt, der zum Teil beträchtliche Viehmangel in Afrika. Ich weiß wohl, daß in Gegenden mit Steppencharakter sich ein reiches Viehleben entwickeln kann. Indes habe ich selbst für diese Gegenden die Schätzung der Viehbestände noch oft zu hoch befunden. Speziell in den Urwaldgebieten ist die Vieharmut eine erhebliche. Es ist das bedingt durch die Natur des Waldes, welcher Weideplätze nicht aufkommen läßt, durch zahlreiche Raubtiere, speziell Leoparden, durch sinnlose Behandlung des Viehs durch die Eingeborenen, durch Massenabschlachtung des Viehs bei Totenfeiern der Häuptlinge und vor allen Dingen durch zahlreiche Tierkrankheiten, speziell die Trypanosomen-Erkrankungen. In Kamerun speziell hilft das Trypanosoma vivax Rinder, Schafe und Ziegen dezimieren[1]). Es ist also nicht die Faulheit des Negers allein, welche

[1]) Vergl. H. Ziemann: 1. Beitrag zur Trypanosomen-Frage. Zentralbl. f. Bakteriologie 1905, Bd. 48, S. 307. 2. Vorläufiger Bericht über das Vorkommen

die zum Teil geringe bzw. gänzlich mangelnde Entwicklung der Viehzucht bedingt. Es ist klar, daß auch hier durch eine wohlmeinende, hygienisch geschulte Verwaltung, Beseitigung von Busch und Sumpf, durch Belehrnng und steten Hinweis auf die Viehzucht des Europäers, beste Art und Zeit des Viehtransports, viel geschehen kann. Nachdem ich festgestellt, daß wir in Kamerun genau wie bei der Malaria der Menschen auch bei der Trypanosomen-Infektion der Tiere eine epidemiologische Kurve bezüglich des Auftretens der Neuerkrankungen zirka auf der Höhe der Regenzeit haben, sollte jeder Viehtransport nach der Küste während der Regenzeit auf den gewöhnlichen Karawanenstraßen am besten überhaupt unterbleiben. Gerade während der Regenzeit findet die Vermehrung der Glossinen, welche die Übertragung der Trypanosomen bedingen, statt. Durch Verteilen von Raubtierfallen, Belehrung in Häuptlingsversammlungen, haben wir ferner in Kamerun versucht, zur Entfernung dieser Schäden beizutragen. Auch Prämien und Ehrenmedaillen wären für jedes erlegte größere Raubtier dem Neger zu geben. Die Eitelkeit des Negers kann da in nutzbringender Weise verwandt werden.

Betrachten wir nun die hygienische Eroberung Afrikas durch die weiße Rasse. Wir erwähnten schon, daß sich das tropische Klima und eine Anzahl von tropischen Krankheiten, sowie sonstige Schädigungen dem bisher hindernd in den Weg stellten.

Man spricht bekanntlich von einem tropischen Klima als einem solchen, welches sich besonders auszeichnet durch Höhe und Gleichmäßigkeit der Temperatur und eine starke Vermehrung der Luftfeuchtigkeit. Indes zeigt schon ein Blick in jedes Handbuch der Klimatologie, daß auch in den Tropen außerordentlich starke Modifikationen des sogenannten Tropenklimas vorkommen können, bedingt durch Gebirge, Nähe des Meeres, Vorhandensein von Steppen und Wüsten usw.

Wir haben tropische Klimate, wo die relative Feuchtigkeit der Luft eine außerordentlich geringe ist, wo tagsüber Temperaturen bis 40° C. und mehr im Schatten beobachtet werden, und wo die Temperatur nachts wegen der Ausstrahlung des Bodens bis auf

der Tetsekrankheit, Tiermalaria usw. D. Med. Wochenschr. 1903, Nr. 15 u. 16. 3. Zur Bevölkerungs- und Viehfrage in Kamerun. Ergebnisse einer Expedition in den gesunden Hochländern am und nördlich vom Manenguba in Mitteilungen von Forschungsreisenden und Gelehrten aus den deutschen Schutzgebieten. 1904. Heft 3.

wenige Grade über 0° C. fällt, während in anderen wegen der Erhebung über dem Meeresspiegel auch tagsüber die Temperatur eine erträgliche ist.

Speziell diejenigen Hochländer, die nicht mit dichten Wäldern bedeckt sind, weisen bereits erhebliche Tagestemperaturschwankungen auf. Auf jenen Hochländern wird sich dereinst auch die europäische Rasse fortpflanzen können, ohne zu degenerieren. Immer mehr schwillt die Bevölkerungsmenge Europas an. Immer häufiger tritt an uns die Notwendigkeit heran, für diese abströmende Bevölkerung neues Land zu finden. Immer mehr zeigt die weiße Rasse überhaupt das Bestreben, bis zum Äquator vorzudringen. Wir wollen aber ganz Afrika beherrschen, kraft des Rechtes der höheren Rasse, um durch Handel, Ackerbau und Industrie und mit Hilfe einer zahlreichen eingeborenen Bevölkerung das Land zu erschließen. Wir haben speziell in Kamerun solch brauchbares Hochland [1]).

Wir wollen uns daher hier nur auf den Begriff des heißen und feuchten Tropenklimas im oben erwähnten Sinne des Worts beschränken, soweit es sich um Höhenlagen bis zu ca. 1200 m handelt.

Bevor ich jedoch weitergehe, seien mir noch einige physiologische Bemerkungen gestattet, die dem Physiologen nichts Neues sagen, die aber meines Erachtens von den Tropenärzten zum Teil noch nicht immer klar genug erkannt und berücksichtigt werden.

Wie Sie wissen, stammt die im tierischen Organismus gebildete Wärme in letzter Linie her aus den aufgenommenen Nahrungsmitteln, welche eine Zersetzung (Oxydation) erfahren. Die so entstehende potentielle Energie (chemische Spannkraft) wird in Wärme umgesetzt, im ruhenden Körper ganz, nur im tätigen Körper ein Bruchteil auch in äußere Arbeit. Würde nun diese Wärmebildung nicht durch Selbstregulation des Körpers beschränkt werden, so würde die Temperatur des menschlichen Körpers eine immer höhere werden und der Mensch an Überhitzung zugrunde gehen. Infolgedessen müssen wir, um eine gleichmäßige Temperatur im Wärmehaushalte des Körpers zu bewahren, durch Tätigkeit der die Temperatur des Körpers selbst regulierenden Wärmezentren des Körpers Wärme wieder abgeben. Diese

[1]) Interessenten seien verwiesen auf den Bericht über meine Expedition in die Hochländer am Manenguba. (Danckelmans Mitteilungen von Forschungsreisen in den Deutschen Schutzgebieten. September 1904.

Wärmeabgabe aber erfolgt reflektorisch, wenn die Bilanz zwischen Wärme-Einnahme und -Ausgabe nicht gestört ist, durch Leitung, durch Strahlung und durch Verdampfen von Wasser auf der Körperoberfläche und in den Luftwegen, wodurch 97 % der gesamten Wärme abgegeben werden. Die Abgabe durch Erwärmung der Speisen können wir, als nur minimal in Frage kommend, hier vernachlässigen. Der Wärmeverlust durch Leitung ist aber abhängig von der Temperatur, dem Leitungsvermögen und der Bewegung der äußeren Atmosphäre, sowie dito der Körperoberfläche, wobei die Größe der letzteren von Einfluß ist, ferner von der Temperatur und dem Leitungsvermögen der anliegenden festen Körper (Kleidung, Fußboden, Schuhe, Bett usw.).

Die Abgabe von Körperwärme an die Außentemperatur durch Verdampfung ist abhängig von dem Feuchtigkeitsgrade der umgebenden Atmosphäre. Sie wird sehr schnell vermindert, wenn der Feuchtigkeitsgehalt und die Temperatur der umgebenden Atmosphäre steigt. Es ist ja auch bekannt, daß feuchte Wärme dem Körper heißer erscheint als trockene Wärme. Befindet sich der Körper aber in kühler feuchter Atmosphäre, kann ihm wenigstens durch Leitung und Strahlung Wärme entzogen werden. Von der Wärmeabgabe durch Strahlung wollen wir hier ganz absehen. Wegen weiterer Details muß ich auf die Arbeiten Rubners[1]), Voits[2]), Pettenkofers, Nuttalls, Eykmans, F. Plehns[3]), Zuntz', Rankes[4]) und anderer verweisen.

Es ist ohne weiteres klar, daß in dem tropischen Klima wegen der höheren Außentemperatur und wegen des höheren Wassergehalts der Luft die Abgabe von Körperwärme an die Außenluft durch Leitung und Verdampfung erschwert ist. Es müßte also bei exzessiven Graden des tropischen Klimas schließlich eine Wärmestauung im Körper stattfinden und damit Erhöhung der Körpertemperatur. Jedenfalls sollte der Organismus bei sehr hohen Feuchtigkeitsgraden der Luft

[1]) M. Rubner: a) Lehrbuch der Hygiene 1900; b) Kalorimetrische Untersuchungen. Zeitschr. f. Biologie 1898, S. 250; c) Die Quelle der tierischen Wärme. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 30, S. 73.

[2]) K. Voit, Über die Nahrung in verschiedenen Klimaten. Vortrag in der Münchner anthropol. Gesellschaft 1891.

[3]) F. Plehn, Die Kamerunküste.

[4]) K. E. Ranke, Über die Einwirkung des Tropenklimas auf die Ernährung des Menschen. Berlin 1900. Vergl. daselbst auch ausführliche Literaturangaben über die Arbeiten Voits und Pettenkofers, Nuttalls, Zuntz' und anderer.

von 80% und darüber nicht die Fähigkeit besitzen, die zu einer Wärmeregulation notwendige Wasserverdampfung im vollen Umfange aufrechtzuerhalten. Dadurch träte nach Ranke auch eine hochgradige subjektive Belästigung und ein Gefühl der Angst und Beklemmung auf, bei Temperaturen über 25° C. und 80% Feuchtigkeit auch ein deutliches Steigen der Temperatur. Bei 37,5° C. und 100% relativer Feuchtigkeit müßte überhaupt jede Wärmeabgabe aufgehoben sein.

Bekanntlich kann wohl die Temperatur des Körpers von 37° bis auf 22° C. fallen, ohne daß der Tod erfolgen muß, aber nicht ein Steigen von 37° auf mehr als 44,5°.

Es müßten als Folge einer längeren Einwirkung von erhöhter Außentemperatur und erhöhter Feuchtigkeit der Atmosphäre auch Vermehrung von Puls und Atmung eintreten. Indes sind Experimente, die man bei Tieren und bei Versuchspersonen bzw. an sich selbst in Europa anstellen kann, noch nicht ohne weiteres auf die Tropen zu übertragen. Wir haben hier wohl zu unterscheiden zwischen dem Verhalten des Neuankömmlings in den Tropen und des bereits relativ Akklimatisierten.

Wenn man von den exzessiven Wärmegraden, wie sie im Roten Meer und in anliegenden Küsten herrschen, absieht, sind in vielen Teilen Afrikas die Temperaturmaxima meist nicht ganz so hoch, wie man sich meistens vorstellt, und beträgt z. B. das Jahresmittel für die Temperatur in Kamerun an der Küste nur 25°. Es war mir nicht möglich, im tropischen Afrika und Amerika bei mir und anderen Akklimatisierten bei Körperruhe bzw. mäßiger Bewegung eine Erhöhung der Körpertemperatur und Vermehrung von Puls und Atmung festzustellen.

Bekanntlich liegt beim Menschen das Temperaturoptimum, bei dem sich Wärmeproduktion und Wärmeabgabe decken, gewöhnliche Zimmerbekleidung vorausgesetzt, bei 15—18° C., und ist in Europa diese Größe nach Pettenkofer und Voit für die verschiedenen Individuen meist ziemlich konstant. Ob aber auch in den Tropen sich die einzelnen Individuen so gleichmäßig verhalten, ist noch sehr die Frage. Es ist eine Tatsache, daß die einzelnen Europäer das tropische Klima individuell außerordentlich verschieden vertragen. Jedenfalls sprechen die bisherigen Erfahrungen bei kräftigen Männern dafür, daß nach erfolgter allmählicher relativer Akklimatisation die wärmeregulatorische Tätigkeit des Organismus auch beim Europäer sich

bedeutend weiter anspannen läßt, als man bisher annehmen wollte. Immerhin ist es, um unser physisches Wohlbefinden und unsere Spannkraft zu sichern, notwendig, daß wir die Bilanz zwischen Wärme-Einnahme und -Ausgabe des Körpers in den Tropen möglichst günstig gestalten, um so die Schwierigkeiten der Wärmeabgabe in den Tropen zu vermindern, besonders wo, wie in Kamerun, die Luft oft nahezu mit Feuchtigkeit gesättigt ist.

Theoretisch könnten wir die Schwierigkeiten der Wärmeabgabe in den Tropen vermindern

1. durch Verminderung der Wärmeproduktion des Körpers,
2. durch künstliche Vermehrung der physikalischen Wärmeabgabe des Körpers, durch bessere Leitung, Strahlung und Verdampfung, falls das möglich wäre.

Die Verminderung der Wärmeproduktion könnte theoretisch erfolgen

a) durch absolute Verminderung der Nahrungszufuhr;
b) durch Aufhebung der Muskeltätigkeit.

Beides aber würde bei extremer Anwendung den Ruin der weißen Rasse in den Tropen bedeuten.

Bekanntlich steigt die Nahrungsaufnahme bei sinkender Temperatur, wie sich das bei Nordländern deutlich zeigt, die alle starke Esser sind, cf. Engländer, Schweden usw. Sie scheint aber auch, wenn auch nicht immer und nicht entfernt in derselben Proportion, etwas zu fallen bei steigender Temperatur, wenn relative Akklimatisation an die Tropen bereits eingetreten ist.

Ich kann auch in der Beziehung Ranke nur zustimmen, habe aber nicht den Eindruck gewonnen, daß die Nahrungsaufnahme bei gesunden Personen und unter normalen Verhältnissen unter den „physiologischen Bedarf" in den Tropen herabgeht. Man versteht darunter bekanntlich diejenige Nahrungsmenge, welche den Verlust von Körperstoffen verhütet. Würde die Nahrungsaufnahme unter den „Bedarf" heruntergehen, würde die verminderte Wärmeproduktion nur auf Kosten des Organismus erzielt werden. Insbesondere darf an Eiweiß dem weißen Tropenbewohner nicht weniger als 100 g pro Tag gereicht werden, was dem Erhaltungseiweiß für kräftige, gut genährte Menschen entspricht.

Es muß also Stickstoffgleichgewicht erzielt werden, d. h. die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs, der aus der Zersetzung des Eiweißes stammt, muß gleich sein der des gereichten Eiweißes.

Die Energie des Stoffwechsels an sich scheint nach Eykmann[1]) in den Tropen dieselbe zu sein wie in Europa.

Wir wissen nun, daß 1 g Eiweiß = 4,1 Kalorien entspricht
1 g Fett = 9,3 " "
1 g Kohlehydrate = 4,1 " "
1 g Alkohol = 7,0 " "

und ist bekanntlich 1 Kalorie derjenigen Wärmemenge gleichzusetzen, durch welche 1 kg Wasser um 1° C. erwärmt wird. Es ist daher m. E. ohne weiteres klar, daß Alkohol in den Tropen möglichst ganz zu vermeiden ist, und Fett nach Möglichkeit, um nicht unnütz große Mengen von Kalorien an Wärme pro Tag zu produzieren und die Schwierigkeit der Wärmeabgabe zu vermehren.

Übrigens ist es schon eine Tatsache der Erfahrung, daß uns in den Tropen Fettzufuhr in reichlicherem Grade meist instinktiv widersteht. Dies um so mehr, als sich Kohlehydrate und Fette bekanntlich bis zu einem gewissen Grade substituieren lassen und wir in den Tropen schmackhafte Kohlehydrate immer in Menge gewinnen können.

Der Nordeuropäer muß in bezug auf Mäßigkeit in den Tropen vom Südeuropäer lernen, und ist jede Luxusernährung auszuschließen. Nicht die Tugend machte die Romanen mäßiger in Speise und Trank, sondern das Klima ihres heißeren Landes. Für sehr irrationell halte ich daher auch für die Tropen die sogenannte englische Küche, besonders das schwere englische Frühstück am Beginn der Tagesarbeit.

Stark essen ist eine Angewohnheit, die sich der Einzelne sehr wohl schon in Europa abgewöhnen kann, die sich aber erst recht eine höherstehende Rasse abgewöhnen muß, die die Tropen erobern will.

Selbstverständlich können wir hier absehen von der Verminderung der Nahrungsaufnahme, die auftritt, wenn, wie oft in jungen Kolonien, keine Möglichkeit zu appetitlicher Bereitung der Speisen und zur Abwechslung gegeben ist, und wenn Ärger und nervöse Depressionen die Magennerven beeinflussen. Das ist dann schon eine pathologische Verminderung der Nahrungsaufnahme, die nicht mehr auf Rechnung des Klimas zu setzen ist.

[1]) C. Eykmann, Über den Eiweißbedarf der Tropenbewohner. Virchows Archiv, Bd. 131, S. 147.
C. Eykmann, Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels der Tropenbewohner. Archiv. f. patholog. Anatomie, Bd. 133, S. 105.

Bezüglich des Alkoholismus in den Tropen gehe ich so weit zu sagen, daß der Alkoholismus in den Tropen dem Europäer fast ein ebenso böser großer Feind ist, wie das Klima selber. Wir haben oben schon gesehen, warum der Alkohol gerade in den Tropen doppelt schädlich wirkt. Jeder, der einen tropischen Kater gesehen oder erlebt, wird das ohne weiteres empirisch bestätigen. Ein oder zwei Glas Kognak nach dem Diner bringen, um ein Gleichnis Rankes zu gebrauchen, in den Tropen fast denselben physiologischen Effekt hervor bezüglich Wärmebildung, wie eine weitere deckende Hülle, die sinn- und nutzlos um den schwitzenden Körper gelegt wird. Wir sehen also hier noch ganz ab von den schädlichen Wirkungen auf Herz und Nervensystem. Ich bin überzeugt, daß durch solche rein mathematisch-physikalischen Erklärungen im Kampfe gegen den übermäßigen Alkoholgenuß in der Tropen oft mehr Effekt zu erzielen ist als durch moralische Bußpredigten. Ich kenne eine ganze Anzahl von Herren der gebildeten Klassen, die mir fast betroffen erklärten, daß sie allerdings von diesen Gesichtspunkten aus die Alkoholfrage in den Tropen noch nicht betrachtet hätten. Hier muß also der Hebel ansetzen. Daß durch ständige Agitation gegen den Alkohol Resultate zu erreichen sind, zeigte sich in Duala in Kamerun, wo in 7 Jahren der Bierkonsum, auf den Kopf der Bevölkerung berechnet, um fast 50% herabsank, als ich die Fabrikation künstlichen Sauerbrunnens und billiger Limonaden an Ort und Stelle durchgesetzt. Möge man durch immer höhere Zölle den Alkoholimport weiter erschweren. Gegen einen mäßigen Alkoholgenuß wird der Arzt meist doch nicht viel ausrichten.

In Wirklichkeit werden die Gefahren des tropischen Klimas m. E. noch immer zu kraß dargestellt, und spuken bei der Beurteilung des tropischen Klimas immer noch gleichzeitig die Vorstellungen von den Folgen der tropischen Krankheiten mit.

Geistige Arbeit und mäßige körperliche Bewegung sind bei Anwendung der zu schildernden hygienischen Maßnahmen auch im tropischen Tieflande sehr wohl möglich.

Auch habe ich mich bis jetzt noch nicht überzeugen können, daß das tropische Klima als solches direkt Blutarmut hervorbringt. Ich habe bei kräftigen Erwachsenen selbst in einem solch typischen Tropenlande, wie Kamerun, keine Verminderung der roten Blutkörper, keine Verminderung des Hämoglobingehalts in allen den

Fällen gesehen, wo ein blutarmutmachender Einfluß der Malaria oder einer anderen Krankheit auszuschließen war. Um so mehr ist es unsere Pflicht, die physikalische Wärmeregulierung durch Verbesserung der Leitung, Strahlung und Wasserverdampfung in Anwendung zu bringen. Die immer weitere Einführung von Eismaschinen, elektrischem Licht, Windfächern und Punkahs, die die uns umgehende warme Luft in Bewegung versetzen und Moskitos usw. gleichzeitig verscheuchen, von luftig gebauten Häusern, die nach wissenschaftlichen Prinzipien und nicht nach dem Gutdünken jedes einzelnen Laien zu bauen sind, von hygienischer Bekleidung, werden uns diesen Kampf erleichtern helfen [1]).

Das gestärkte Hemd, die dunkle Zeugkleidung, insbesondere auch die dunkeln Frack- und Smokinganzüge müßten als denkbar unhygienisch für immer aus den Tropen verschwinden.

Ich gehe nicht so weit, zu sagen, daß die europäische Rasse in den echt tropischen, niedrig gelegenen Teilen Afrikas mit Sicherheit eine dauernde Akklimatisierung erreichen wird, in dem Sinne, daß der Europäer auch schwere Arbeit verrichten kann. Was wir aber erreichen können und müssen, ist, daß wir in den erwähnten Tiefländern den Europäer während seiner jetzt meist $1\frac{1}{2}$ bis 3jährigen Dienstzeit durchaus fähig erhalten, geistige und mäßige körperliche Arbeit zu verrichten.

Auch anderen Forschern, welche Ostindien und Niederländisch-Indien kennen, ist bereits der ungeheure Unterschied zwischen jenen Ländern und Afrika bezüglich des ganzen hygienischen und sozialen Komforts aufgefallen.

Je höher die Wohnsitze der Europäer in den Tropen über dem Meerespiegel liegen, um so mehr wird die Chance steigen, daß wir zu ähnlichen Resultaten kommen werden, wie die Holländer in Holländisch-Indien oder die Engländer in Ostindien, wo Familien oft genug 10 und mehr Jahre im Lande bleiben, ohne Europa aufzusuchen, ja dauernd dableiben. In allen diesen Ländern bestehen aber auch schon trefflich eingerichtete Höhensanatorien, deren erfrischende Luft dem erschlafften Nervensysteme neue Spannkraft gewährt.

---

[1]) Nach den Berechnungen des Reg.-Baumeisters Grieshaber ist es sehr wohl möglich, in Gegenden mit exzessivem Tropenklima in einem Wohnhause durch Anlegen von Kühl- und Eisräumen im Inneren des Hauses einen eben solchen Schutz gegen die tropische Hitze zu gewinnen, wie bei uns im Winter durch Anlage von Heizkörpern einen Schutz gegen die Kälte.

Wenn wir auch erst mehrere ähnliche Höhensanatorien in Afrika haben werden, die ein jährliches Ausspannen dem Bewohner der Küste gestatten, wenn alle die anderen erwähnten Verbesserungen durchgeführt, wird man die Dienstzeit selbst für den Bewohner des tropischen Tieflandes in Afrika ohne den geringsten Schaden allmählich sehr wohl verlängern können. Ich möchte mich daher resumieren, daß für den Europäer im tropischen Flachlande eine relative, in den Hochländern mit zunehmender Erhebung über dem Meere z. T. eine absolute Akklimatisation zu erreichen ist, z. T. schon in Höhen von 1200 m an. Auf der Insel Fernando Po, Kamerun gegenüber, scheinen spanische Bauern schon in einer Höhe von 800 m über dem Meeresspiegel bereits dauernde Akklimatisation erreicht zu haben.

Von Krankheiten, die bisher der Akklimatisation des Europäers in Afrika hinderud im Wege standen, ist eigentlich nur die Malaria zu nennen. Ganz gewiß wird sie noch auf Jahrhunderte eine Geißel Afrikas sein, aber wir müssen und werden unbedingt dahin kommen, daß sie für den Europäer praktisch ihre Schrecken verliert. Wir haben jetzt eine richtige Therapie, eine richtige Prophylaxe der Malaria, wenn auch die Arten der Ausführung in den einzelnen Kolonien sehr verschieden sind. Es darf nicht mehr vorkommen, daß unter einigermaßen normalen äußeren Verhältnissen ein Europäer an Malaria stirbt, falls ein Arzt erreichbar. Nur möchte ich dringend warnen, sich hinsichtlich der einzelnen Methoden der Malariabekämpfung auf ein einzelnes Schema festzulegen, wie es leider so vielfach geschieht. Es darf keine Methode nach A oder B oder C geben. Der Feldherr, der in der Schlacht den Feind bekämpfen will, er wird ihn nicht durch seine Infanterie allein angreifen, sondern auch durch seine Kavallerie und Artillerie und unter Benutzung aller Hilfsmittel, die ihm die moderne Technik gibt[1]). Außerdem wird unser Vorgehen auf abgeschlossenen Inseln und in Orten mit seßhafter Bevölkerung anders sein müssen, wie in unkultivierten Gegenden mit fluktuierender Bevölkerung. In ersteren wird es das einfachste sein, die ganze Bevölkerung zu chininisieren. In letzteren werden wir die malariaübertragenden Mücken, die Anophelinen, nach den bekannten Methoden bekämpfen und me-

[1]) Verfasser empfand daher lebhafteste Genugtuung, als auch sämtliche Referenten des Themas „Malariabekämpfung“ auf dem Hygienekongreß in Berlin sich auf diesen, von ihm seit Jahren vertretenen Standpunkt stellten.

chanischen Schutz gegen die Stiche der Anophelinen anwenden, durch Anbringen von Moskitodrahtgaze usw. Wir werden ferner den Europäer, wie ich schon 1900 vorschlug, durch räumliche Trennung von den der Malaria am meisten ausgesetzten Eingeborenen der Infektionsgefahr zu entziehen suchen und durch soziale Prophylaxe die Widerstandsfähigkeit von Weißen und Farbigen heben. Wir werden aber beim Europäer speziell auch die Malariaparasiten direkt durch Chinin zu bekämpfen suchen, wie es ja auch Celli in Italien mit der ganzen Bevölkerung während der Malariasaison geübt wissen will. Wir üben in Kamerun die sogenannte viertägige Universalprophylaxe derart, daß wir jeden 4. Tag abends 1 g Chinin geben, wenn möglich mit Salzsäure, ev. mit 1 g Bromkali bei eintretendem Ohrensausen und nervösen Beschwerden, wenn auch das nicht vertragen wird, 1 g Euchinin alle 4 Tage, und wenn auch dies nicht vertragen wird $^1/_2$ g Chiniu bzw. $^1/_2$ g Euchinin geben. Diese Methode gestattet die weitgehendste Individualisierung, die ich leider noch so oft in den Tropen vermisse, und ferner die Anwendung in den schwersten und leichtesten Malariagegenden. Im einzelnen muß ich auf frühere Darlegungen [1]) verweisen.

Sie hat sich uns bedeutend besser bewährt als die sogenannte zweitägige Grammprophylaxe jeden 8. und 9. Tag, die oft zu erheblichen nervösen Beschwerden führte, oder die Methode der Engländer, welche jeden Tag $^1/_5$ g Chinin nehmen. Ich habe bei letzterer Methode wochenlang Fieber weiter bestehen sehen. Es soll aber damit nicht gesagt sein, daß in Ländern mit anderen klimatischen Bedingungen auch andere Methoden ebensogute Resultate ergeben. Halten wir daran fest, daß ja viele Wege nach Rom führen. Darüber sind wir jetzt wohl alle einig, daß vor allem eine möglichst energische Chininbehandlung des ersten Fiebers notwendig ist, um das Zustandekommen der Geschlechtsformen der Malariaparasiten und damit der Rezidive zu verhindern. Wir geben während des eigentlichen Fiebers täglich 1—2 g Chinin und noch 3 Tage nach erfolgter Entfieberung täglich 1 g, dann noch 14 Tago jeden 2. Tag, um erst dann wieder zur gewöhnlichen viertägigen Prophylaxe zurückzukehren. Diese sogenannte verschärfte Chininprophylaxe und die relativ sehr häufige Anwendung intramuskulärer Chinininjektionen,

[1]) H. Ziemann, Über Chininprophylaxe in Kamerun. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 1904.

H. Ziemann. „Malaria", in Menses Handbuch der Tropenkrankheiten.

die ich bereits seit 1894 anwende und immer wieder dringend empfehle, ist von allergünstigstor Wirkung gewesen. Die intramuskulären Chinininjektionen machen die Resorption des Chinins gänzlich unabhägig von den speziell bei perniziöser Malaria so häufigen Störungen des Magendarmkanals. Ich gebe das Chinin in Form sterilisierter Lösung von 1 g Chininum bimuraticum auf 3—4 g sterilisierten Wassers und zwar ganz nach Art der Lewinschen Injektionen bei Syphilis in die Gesäßmuskulatur. Außerdem wird noch für weitgehendste mündliche und schriftliche Belehrung der europäischen Bevölkerung Sorge getragen. Ich zeige ihnen hier eine solche Gesundheitsbelehrung, wie sie allen Europäern zugänglich gemacht ist[1]).

Trotz einer geringen Zahl von Ärzten ist es doch gelungen, die Mortalität, welche in Kamerun früher bis 10—11% pro anno betrug und noch mehr, in einigen der Hauptbezirke in manchen Jahren bis auf Null herabzudrückeu. Bei einer großen Kakaoplantage, die zeitweise bis über hundert weiße Angestellte hatte, und ganz ungewöhnlich günstige Infektionsbedingungen aufweist, fiel die Mortalität seit 1900 von 17% allmählich auf 0% wenn man nur die tropischen Krankheiten berücksichtigt.

Wir haben jetzt bereits eine Anzahl von Kanflenten und Beamten, welche während ihrer ganzen Dienstzeit malariafrei bleiben und genau so frisch und blühend nach 1½—3 Jahren aus Afrika heimkehren, als sie dorthin gegangen sind, ja an Gewicht zunehmen. Die jungen Matrosen der deutschen Kriegsschiffe, welche an den tropischen Küsten Afrikas stationiert sind, nehmen in der übergroßen Mehrzahl der Fälle sogar zu an Gewicht statt ab. Ich gehöre auch zu den Glücklichen, welche trotz jahrelangen Aufenthalts in den Tropen und Aufenthalts in verrufensten Fiebergegenden doch der Malaria noch niemals ihren Tribut geopfert haben.

Zur Eroberung Afrikas dnrch die weiße Rasse gehört ferner, daß zunächst nur bestes Menschenmaterial als Pioniere europäischer Kultur hinausgesandt wird, kerngesund an Leib und Seele und ärztlich untersucht. Mit der Hinaussendung untauglicher Privatleute noch wird viel Unfug getrieben. Wir müssen bestrebt sein, einen Stamm erlesener Pioniere heranzuzüchten, deren kolonisatorische Eigenschaften sich auf ihre Nachkommen vererben. Kinder, von 4 Jahren

---

[1]) H. Ziemann, Belehrungen für Europäer an Orten ohne Arzt. Berlin. Verlag G. Heinicke, Dorotheenstraße. 15 Oktavseiten.

an bis zum Eintritt der Pubertät, sende man nicht in die Tropen, da erfahrungsgemäß zu jener Zeit der Stoffwechsel des Organismus am stärksten, die Wärmeproduktion daher am größten und die Wärmeabfuhr am meisten erschwert ist. Jetzt wird uns auch der Grund klar, warum gerade Kinder in dem erwähnten Alter im tropischen Flachlande dahinsiechen.

Auch Frauen mit Störungen der Menstruation dürfen nicht in das tropische Flachland gesandt werden, da erfahrungsgemäß sich diese Beschwerden im tropischen Tieflande noch vermehren.

Vor allem ist mit größter Energie gegen das Zustandekommen einer Mischbevölkerung zu wirken, indem man immer mehr weiße Frauen hinaussendet. Der Eingeborene soll und darf nicht unser Bruder werden, und bin ich auch daher im Gegensatze zu der englischen Anschauung der Meinung, daß man dem Farbigen keine höheren oder mittleren Berufe öffnen darf. Wir können unsere Humanität der farbigen Rasse gegenüber in anderer Beziehung in schönster und reinster Weise betätigen. Die starke Mischung der Portugiesen in Angola mit den dortigen Negern müßte uns ein warnendes Beispiel geben. Wir erziehen uns sonst nur selber ein farbiges, gebildetes, stets unzufriedenes Proletariat. Es ist unser welthistorischer Beruf, daß wir in Afrika herrschen sollen nicht über schwarze Brüder, sondern über schwarze Untertanen. Erleichtert würde die hygienische Eroberung Afrikas erheblich, wenn das Sanitätspersonal in allen Kolonien noch erheblich vermehrt würde und wenn vor allem die Leitung des ganzen Medizinalwesens einer Kolonie überall zu einer streng einheitlichen unter einem Chef gemacht würde. Sehr viel Geld, Zeit und Ärger können dadurch erspart werden. Wir haben ja im vorstehenden mehr als reichlich gesehen, wie ungeheuer eng gerade in Afrika die wirtschaftlichen Verhältnisse mit den hygienischen Forderungen in Beziehung stehen. Vielfach fehlen in Afrika auch noch Gesetze, die die Bauhygiene, Seuchengesetzgebung und allgemeine sanitäre Aufsicht in den einzelnen Kommunen betreffen, wie sie in Europa fast überall bestehen. Selbstverständlich ist das alles nicht gemeint für weltentlegene kleine Niederlassungen von Negern, die den Weißen kaum den Namen nach kennen, sondern für größere Orte mit bereits mehr oder weniger eingeführter kommunaler Verwaltung.

Ferner wäre dringend zu wünschen, daß in jeder größeren Kolonie eine Art Tropeninstitut gegründet würde

zur Anstellung systematischer Untersuchungen an Ort und Stelle, die aus den verschiedensten Gründen nicht in der Heimat angestellt werden können. An diesen Instituten wäre ein Bakteriologe, ein physiologischer Chemiker anzustellen, die unter der Leitung des Chefs der Medizinalverwaltung zu arbeiten hätten. An ein solches Institut wären am besten auch Arbeitsstellen für einen Botaniker und Zoologen anzugliedern, falls dieselben nicht, wie in Kamerun, bereits an einem besonderen Institute arbeiten. Durch die Arbeit eines solchen Laboratoriums könnte eine viel weitergehende Arbeitsteilung der Tropenärzte erfolgen, was bei den ungeheuren Fortschritten der Tropenhygiene unbedingt notwendig ist. Heute soll der Tropenarzt ein ausgezeichneter Chirurg, ein guter Kliniker, ein Protozoenforscher und Bakteriologe zugleich sein, wenn er nicht ins Hintertreffen geraten will. Vor allem soll er auch verwaltungstechnisch tätig sein und eine enorme Menge von Akten vollschreiben. Eine solche Zerplitterung ist aber ganz unmöglich. Speziell hätten solche Laboratorien auch die weitere Erforschung der Nahrungsphysiologie in den Tropen vorzunehmen und systematische Stoffwechselversuche in den Kolonien beim Europäer und Farbigen vorzunehmen. Die enorme Wichtigkeit derselben haben wir bereits oben gesehen. Dort hätten sich auch die neu in die Kolonie gesandten Ärzte in die ganz fremden Verhältnisse erst einzuarbeiten.

Auch die Pharmakologie könnte noch schönste Bereicherung erfahren durch weitere systematische Untersuchung der afrikanischen Heilmittel. Weitere Untersuchungen über das Verhalten der Luft, des Wassers und des Bodens in den Tropen sind geboten, ebenso über den Einfluß des Tropenklima auf die Virulenz einer Anzahl pathogener Bakterien. Notwendig wäre ferner ein weitergehender Austausch der meteorologischen und der medizinisch-hygienischen Resultate, die in den einzelnen Kolonien gewonnen werden. Wir müssen dahin kommen, ein einheitliches hygienisches Bild von Afrika und den Tropen überhaupt zu gewinnen durch die Summierung aller einzelner Erfahrungen, um prophylaktisch wirken zu können. Dem Wirken der berühmten Tropeninstitute in Hamburg, London, Liverpool, Paris usw. würde damit gewiß kein Abbruch geschehen. In Ceylon, Ostindien, Java, den Philippinen, Kongostaat bestehen bereits solche Institute. In Kamerun z. B. wären für ein solches Tropeninstitût nur die Gelder für den betreffenden Chemiker und Bakteriologen ev. noch Zoologen zu bewilligen, da die Arbeitsstätten

schon vorhanden wären in dem großen Regierungshospital zu Duala. Wer arbeiten will, braucht dazu keiner neuen Prachtbauten.

Um aber den oben erwähnten Austausch der vielen einzelnen Erfahrungen in den verschiedenen Kolonien zu erzielen, wäre m. E. die Bildung einer internationalen Gesellschaft für tropische Medizin und Hygiene, die sich aus einzelnen nationalen Kurien zusammensetzen, geboten [1]).

Ich glaube, meine Herren, Sie sehen, die hygienische Eroberung Afrikas im oben definierten Sinne ist möglich. Ich habe weder mit Optimismus noch mit Pessimismus die Dinge betrachtet, sondern an der Hand der tatsächlich gegebenen klimatischen und hygienischen Faktoren.

Möge dem Willen auch die Tat folgen!

---

[1]) Ist zu meiner Freude 1 Tag später während des Kongresses in Berlin auch wirklich gegründet worden.

Beihefte

zum

Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene

unter besonderer Berücksichtigung

der Pathologie und Therapie.

Band XI.

Mit besonderer Unterstützung des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg und der Deutschen Kolonial-Gesellschaft

herausgegeben von

Dr. **C. Mense**, Cassel.

1907. Beiheft 6.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Über die Nieren beim Schwarzwasserfieber

mit besonderer Berücksichtigung

der Therapie der Anurie

Von

Dr. Heinrich Werner,
Stabsarzt der Schutztruppe für Deutsch-Südwestafrika und
Assistent am Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg.

Mit 3 Tafeln.



Leipzig, 1907.
Verlag von Johann Ambrosius Barth
Roßplatz 17.

Die Histologie der Niere beim Schwarzwasserfieber ist wiederholt zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht worden, die zu so abweichenden Resultaten geführt haben, daß es wünschenswert erscheinen mußte, weiteres Material zur Kläruug der Anschauungen über die Beteiligung der Niere an der Erkrankung zu bringen.

Bereits im Jahre 1865 berichtete Pellarin (25) über die Nierenrinde einnehmende Blutergüsse von beträchtlicher Ausdehnung. Weiter haben sich dann etwa 15 Jahre später Kiener und Kelsch (15, 16, 17) in mehreren Arbeiten mit der Histologie der Malarianiere beschäftigt, Untersuchungen, bei denen entsprechend der damaligen Auffassung noch nicht scharf unterschieden wurde zwischen der Malaria und dem Schwarzwasserfieber und in welchen die Maladies de Bright paludéennes als wohlcharakterisiertes Krankheitsbild behandelt wurden; immerhin haben Kelsch und Kiener bereits die Hämoglobinschollenzylinder beschrieben und die Ansicht ausgesprochen, daß die grobscholligen Zylinder dann zu finden seien, wenn die Erkrankten nach Ablauf der Hämoglobienurie an Intermittens eingegangen seien. Von Wichtigkeit für das Studium der Nierenveränderungen beim Schwarzwasserfieber wurden bereits in dieser Zeit die Untersuchungen über die Organveränderungen bei der Transfusion heterogenen Blutes und bei der durch Einführung von Blutgiften erzeugten Hämolyse. Bei der Transfusion heterogenen Blutes fand Ponfick (36) 1875 braune Flecken und Streifen in der Rinden- und radialverlaufende Linien in der Marksubstanz, hervorgerufen durch solide Pfröpfe im Lumen der Harnkanälchen, die er erkannte als bestehend „aus einer hyalinen oder körnigen mit einer hämoglobinartigen Materie imbibierten Grundlage“. Auch auf die Bedeutung der Verlegung der Harnwege durch die massenhafte Zylinderbildung für das Zustandekommen der Anurie machte Ponfik bereits aufmerksam.

Die Nierenveränderungen bei Vergiftung mit chlorsaurem Kali untersuchte bald darnach Marchand (19) und fand hyaline kugelige

Gebilde in den gewundenen und schollige gelbe Zylinder in den geraden Harnkanälchen; von den letzteren nahm er an, daß sie herrührten von Blutkörperchen oder deren Resten, die durch eine Art Diapedese aus dem Gefäßsystem ausgeschieden seien.

Im Jahre 1883 unterwarf dann Lebedeff (18) die durch künstlich erzeugte Hämoglobinurie gesetzten Nierenveränderungen mit Rücksicht auf die Lehre von der Nephritis und von der Entzündung überhaupt einer eingehenden Untersuchung. Lebedeff erzeugte die Hämolyse durch Injektion von chlorsaurem Kali, von Glyzerin und von Jod. Auch er fand eine mehr oder minder hochgradige Ausscheidung einer gerinnbaren Eiweißsubstanz im Bereiche der gewundenen Harnkanälchen und in geringerem Maße in den Bowmaunschen Kapseln. Bezüglich der Veränderungen des Nierenparenchyms kam er zu anderen Ergebnissen als Ponfik; während dieser behauptet hatte, daß eine Hämoglobinausscheidung ohne schwere Nephritis nicht möglich sei, so kam Lebedeff zu der Anschauung, daß von einer Nephritis nur gesprochen werden könne, wenn nach Ablauf der Hämoglobinurie die Eiweißausscheidung noch für längere Zeit anhalte. Im übrigen sprechen die Abbildungen, die er gibt als charakteristisch für Epithelveränderungen, eher gegen als für solche, da ja das Erhaltensein des Bürstensaumes der Zellen, den er als pathologische Erscheinung auffaßt, gerade als ein Zeichen für das Fehlen eine Epithelschädigung anzusehen ist.

Eine wesentliche Ergänzung erfuhren die Resultate Lebedeffs durch die Arbeiten Afanassieffs (1, 2, 3), der sich in mehreren Publikationen zu Anfang der achtziger Jahre mit den Organveränderungen bei der Hämolyse beschäftigte. Afanassieff erzeugte Hämoglobinurie durch Glyzerin, Toluylendiamin und Pyrogallussäure und beschrieb ähnliche Veränderungen in den Nieren, wie sie Lebedeff gefunden hatte. Als besonders bemerkenswert erscheint seine Angabe, daß die Ausscheidung des gelösten Hämoglobins nur in den Glomeruli vor sich gehe, während die Formelemente des Zerfalles von roten Blutkörperchen ausschließlich durch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen stattfinde, ein Befund, den Afanassieff seiner Angabe nach durch direkten Nachweis von Hämoglobinkörnern in den Epithelzellen der Tubuli contorti erhoben hat.

Diese grundlegenden Arbeiten über die durch künstlich erzeugte Hämolyse bedingten Organveränderungen, die in den letzten Jahren noch durch die Untersuchungen von Iwanovics (11) ergänzt wurden, wurden maßgebend für die Beurteilung der Organver-



änderungen beim Schwarzwasserfieber, und derselbe Gegensatz, der bei den ersteren hervorgetreten war, nämlich die verschiedene Beantwortung der Frage nach der Nephritis, trat auch hier zutage. Im Sinne des Fehlens einer Nephritis sprach sich zunächst aus Stieda (41), der 1893 einen Fall, von dem ihm das Material aus Deutsch-Ostafrika (Steudel) zugegangen war, veröffentlichte. Bemerkenswert an diesem Fall ist der Umstand, daß die geraden Harnkanälchen leer gefunden wurden im Gegensatz zu den gewundenen, doch ist diese Erscheinung wohl dadurch zu erklären, daß die Hämoglobinurie bereits abgelaufen war, als der Exitus an Herzschwäche erfolgte. Weiter ist aus Stiedas Befund hervorzuheben der positive Ausfall an Eisenreaktion im Bereich der Rinde im Gegensatz zu dem Gebiete des Markes, wobei auffallend ist, daß Stieda die Eisenreaktion gebende Pigmentkörnchen innerhalb der Epithelzellen der Tubuli contorti beschreibt.

Von neueren Untersuchungen sind besonders die von Marchiafava und Bignami, A. Plehn und De Haan hervorzuheben.

Im Gegensatz zu Stieda haben Marchiafava und Bignami (20) ausgesprochene Epitheldegenerationen, sogar Verfettung im Bereich der gewundenen Harnkanälchen, beschrieben und den Befund von Hämoglobinkörnchen in den Epithelzellen hervorgehoben.

Ganz entschieden gegen das Bestehen einer Nephritis hat sich Albert Plehn (29) ausgesprochen unter Hinweis auf das Fehlen eigentlich nephritischer Veränderungen in den Nierenepithelien. Plehn sieht in der Veränderung der Nierentätigkeit eine rein funktionelle Störung, die auf vasomotorischen oder anderweitigen Innervationseinflüssen beruht. Auch die Anurie erklärt Plehn als hervorgerufen durch nervöse Einflüsse, und zwar in dem Sinne, daß das durch nervöse Einflüsse hervorgerufene Sistieren der Filtration in den Glomerulis das Primäre sei; er kommt zu dieser Auffassung der Störung durch die Feststellung des Fehlens der Erweiterung der gewundenen Harnkanälchen und des Fehlens von Nierenkolik als Folge einer Harnstauung und Dehnung der Nierenkapsel.

Ganz abweichend von den Plehnschen Befunden konstatierte De Haan (9), allerdings nur an 2 Fällen, eine ausgesprochene Nephritis, bestehend in degenerativen und entzündlichen Veränderungen im Bereiche der Nierenrinde und wies, wie schon vor ihm Marchiafava und Bignami, hin auf die fast stets zu findende Erweiterung der gewundenen Harnkanälchen.

Das von mir bearbeitete Material bestand aus 6 teils in Alkohol, teils in Formalin konservierten Nieren, von denen 4 bei Sektionen von Patienten der dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten angegliederten Krankenabteilung, die in Extremis angekommen und bald nach der Einlieferung verstorben waren, gewonnen wurden, während das Material der anderen Fälle dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten von auswärts zugegangen war.

Der pathologisch anatomische Befund der einzelnen Fälle war der folgende:

Fall I. Schiffsoffizier G., 27 Jahre alt, wurde am 18. 1. 06 in das Seemannskrankenhaus Hamburg in soporösem Zustande aufgenommen und starb noch an demselben Tage unter den Erscheinungen einer Schwarzwasserfieberanurie. Der Anfall war ausgelöst worden durch 1,0 Chinin. muriat., welches Patient am Tage zuvor anläßlich eines Malariaanfalles genommen hatte. Die Blase war bei der Krankenhausaufnahme leer. Nierenbefund bei der Obduktion: Beide Nieren nicht erheblich vergrößert. Oberfläche nach Entfernung der Kapsel dunkelviolett. Parenchymzeichnung infolge der gleichmäßigen Rotfärbung von Mark und Rinde nicht deutlich. Rinde verbreitert. Im Bereiche der Marksubstanz ist schon makroskopisch eine feine braunschwarze Streifung zu erkennen. Mikroskopischer Befund: Die meisten Glomeruli zeigen mehr oder minder hochgradige Kapselexsudate, die bei einigen Glomerulis so hochgradig sind, daß sie die Hälfte des Kapselraumes einnehmen, den Gefäßknäuel auf die Seite drängend. In der feinkörnigen Exsudatmasse findet sich nur an wenigen Stellen in den Kapselraum abgestoßenes Epithel. Der Gefäßknäuel selbst weist keine erkennbaren Veränderungen auf. Im Bereich der gewundenen Harnkanälchen ist Epitheldegeneration nicht nachweisbar, die Kerne sind gut färbbar, der dem Lumen zugekehrte Saum des Epithelprotoplasmas zeigt fast allenthalben den normalen Bürstenbesatz. Ebensowenig lassen sich im Bereich der geraden Harnkanälchen nennenswerte Epithelveränderungen erkennen. Dagegen ist das Lumen sowohl der gewundenen wie der geraden Harnkanälchen erweitert und enthält Gerinnungsmassen. Diese Massen sind im Bereiche der Tubuli contorti von der Beschaffenheit des Glomerulusexsudates, d. h. sie werden gebildet aus einem diffus verteilten feinkörnigen Exsudat; folgen wir dem Verlaufe der Harnkanälchen abwärts (in distaler Richtung), so sehen wir diese feinkörnige Gerinnungsmasse dichter werden. die Körnelung wird gröber bis in die Sammelröhren hinein, welche von grobscholligen, gelbbraunen Zylindern verlegt sind. Man kann den allmählichen Wechsel der Beschaffenheit der Inhaltsmassen in den einzelnen Abschnitten des Kanälchensystems deutlich verfolgen. In den absteigenden Schenkeln der Henleschen Schleife ist der Inhalt noch diffus feinkörnig, während er in den aufsteigenden bereits aus etwas gröberen Körnern besteht und einen dichteren Eindruck macht. In den im Rindenbereich an der dichteren Stellung der Kerne und dem helleren niedrigeren Epithel kenntlichen Schaltstücken besteht der Inhalt aus dichtgelagerten Schollen von gelbbrauner Färbung und in den Sammelröhren aus grobscholligen gelbbraunen Zylindern, die einen großen Teil der Röhren ausfüllen. Auf einen Entzündungsprozeß hindeutende Veränderungen des Bindegewebes wurden nicht gefunden. Im Innern der Gefäße befinden sich geringe Mengen

schwarzen Malariaparasitenpigments und an einigen Stellen deutliche Tropikateilungsformen. Eine Eisenreaktion zu erzielen war nicht möglich.

Fall II. Frau B. 24 Jahre. Am 20. 9. 05 in das Seemannskrankenhaus eingeliefert. Am Vormittag des Einlieferungstages war auf 0,4 Chin. muriat., das aus Anlaß eines Malariaschüttelfrostes genommen war, Hämoglobinurie aufgetreten. Exitus am selben Tage abends. Letzter Urin 4 Stunden vor dem Tode. Der mikroskopische Befund der Niere, von der Alkohol- und Formalinmaterial bearbeitet wurde, unterscheidet sich nur wenig von dem Befunde in Fall I. Auch hier waren nennenswerte Epithelveränderungen nicht nachweisbar, dagegen eine mäßige Erweiterung der Harnkanälchen und der gleiche Inhalt des Harnkanälchensystems wie in Fall I. Ein abweichendes Verhalten ergab sich nur bei der Prüfung der Schnitte auf die Eisenreaktion. Bei Behandlung der Schnitte mit Ferrocyankalium und Salzsäure, besonders bei der von Stieda empfohlenen getrennten und langdauernden Einwirkung der Reagenzien, zeigt sich ein überraschender Unterschied der Rinden- gegenüber der Markssubstanz. Schon mikroskopisch wird die blaue Färbung der ersteren sichtbar im Gegensatz zum Ausbleiben dieser Färbung bei der letzteren. Im mikroskopischen Bilde sieht man die gesamten Inhaltsmassen der gewundenen Harnkanälchen (außer den Schaltstücken) und der Glomeruli blau gefärbt, während die Inhaltsmassen der geraden Harnkanälchen, der Schaltstücke und der Sammelröhren die Blaufärbung nicht, oder doch in sehr viel geringerem Grade annehmen. Die Epithelzellen der Harnkanälchen selbst zeigen keine Blaufärbung. Das nur spärlich in Gefäßen vorhandene schwarzbraune Parasitenpigment gibt die Eisenreaktion nicht.

Fall III. K., Schiffskapitän, 40 Jahre. Erkrankt an Bord am 5. 10. 05 nach 0,6 Chinin. muriat., das er während eines Malariaanfalles genommen hatte, an Schwarzwasserfieber. Starb am 8. 10. 05 unter den Erscheinungen der Anurie. Die Sektion ergab starke Vergrößerung der Nieren. R. Niere: 15 : 6½ : 3½ cm. Parenchym blaßbraun bis gelbrot, trübe. Schwarzbraune Streifung in den Pyramiden. In der Blase geringe Menge dunkelbraunen Urins. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Nieren erweisen sich die Glomeruluskapseln nur vereinzelt mit geringen Exsudatmengen gefärbt, welche die Eisenreaktion geben; die Gefäßknäuel und das Kapselepithel zeigen keine Veränderungen. Die gewundenen Harnkanälchen sind erheblich erweitert, im Durchschnitt auf mehr als das Doppelte der normalen Niere. Die gleiche Erweiterung zeigen auch die geraden Harnkanälchen. Die Epithelien der Tubuli contorti zeigen das Bild einer Degeneration mäßigen Grades. Ein Teil der Kerne hat die Färbbarkeit ganz oder teilweise eingebüßt. Das Epithelprotoplasma ist nur an wenigen Stellen im Zustande trüber Schwellung, der Bürstensaum ist größtenteils erhalten. Am Epithel der geraden Harnkanälchen sind degenerative Veränderungen nicht nachweisbar. Der Inhalt der gewundenen und geraden Harnkanälchen ist derselbe wie er in Fall I beschrieben wurde, nur findet sich in den Gerinnungsmassen eine größere Anzahl von Epithelien, entsprechend den degenerativen Veränderungen im Epithel der Tubuli contorti. Die Eisenreaktion zeigt sehr deutlich den Unterschied zwischen Rinden- und Marksubstanz. Am stärksten ist die Eisenreaktion der Inhaltsmassen der Tubuli contorti, in geringerem Grade geben die Basalmembranen der Tubuli contorti und die an diese sich anschließenden Teile des Bindegewebes die Reaktion und in noch geringerem Grade zeigen auch die Epithelzellen der Tubuli contorti

selbst die Eisenreaktion. Schwarzbraunes Malariapigment liegt massenweise innerhalb der Gefäße und in geringerer Menge auch in den Harnkanälchen.

Fall IV. Maschinist S. verstarb an Bord eines Wörmanndampfers am 27. 10. 04 unter den Symptomen eines Schwarzwasserfiebers unmittelbar vor dem Einlaufen des Schiffes in Hamburg. Die Sektion ergab erhebliche Vergrößerung beider Nieren. Das Gewicht der rechten betrug 260, das der linken 310 g. Rechte Niere: Kapsel leicht abziehbar. Parenchym weich, leicht zerdrückbar. Rinde stark verbreitert, gegen die Marksubstanz deutlich abgegrenzt. Parenchym graugrün, stellenweise rot. Markkegel zeigen scharf deutlich dunkelrote Streifen bis in die Spitze der Papillen. In der Blase ca. 75 ccm schwarzroten Urins. Der mikroskopische Befund ist folgender: Die im übrigen unveränderten Glomeruli enthalten in den Kapselräumen zum großen Teil feinkörnige Gerinnungsmassen in sehr geringer Menge. Diese Massen zeigen positive Eisenreaktion. Die Lumenweite der gewundenen ist ebenso wie die der geraden Harnkanälchen erheblich vermehrt. Das Epithel der gewundenen Harnkanälchen läßt größtenteils deutliche degenerative Veränderungen erkennen. Die Kerne der Epithelzellen sind zum großen Teil nicht oder nur schwach färbbar. Das Zellprotoplasma ist gequollen und befindet sich im Zustande trüber Schwellung. Fettmetamorphose ist auch an dem Formalinmaterial nicht nachweisbar. Das Epithel der geraden Harnkanälchen läßt degenerative Veränderungen nur in ganz geringem Maße erkennen. Die Inhaltsmassen der Harnkanälchen sind die gleichen wie sie in Fall I beschrieben wurden. Die Verstopfung der geraden Harnkanälchen, besonders der Sammelröhren durch die derben braunen Farbstoffthromben ist ganz besonders hochgradig. Die Eisenreaktion zeigt denselben Typus wie in Fall III. Auch hier ist vornehmlich der Inhalt der gewundenen Harnkanälchen blau gefärbt, während der der geraden Harnkanälchen die Reaktion nicht zeigt; an vielen Stellen ergeben auch die Basalmembranen der Tubuli contorti und das Bindegewebe einen positiven Ausfall der Reaktion. Das schwarzbraune Malariaparasitenpigment ist sehr reichlich in Form feiner und gröberer Körnchen, größtenteils in den Gefäßen, jedoch auch in den gewundenen und geraden Harnkanälchen gelegen.

Fall V. Niere, in Alkohol konserviert, aus Deutsch-Neuguinea von Dr. Poech mit der klinischen Diagnose Schwarzwasserfieber dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten übersandt. Die Glomeruli sind nicht erkennbar verändert. Die Glomeruluskapselräume enthalten geringe Mengen einer feinkörnigen Gerinnungsmasse und vereinzelte abgelöste Epithelien. Das Lumen der gewundenen Harnkanälchen ist auffallend stark erweitert; es beträgt im Durchschnitt etwa das 6fache des Epithelzellendurchmessers. Die gleiche starke Erweiterung des Lumens zeigen auch die Tubuli recti. Verglichen mit dieser Erweiterung des Lumens sind die Inhaltsmassen der gewundenen Harnkanälchen auffallend gering, sie bestehen aus feinkörnigen Gerinnungsmassen mit abgestoßenen, teils kernhaltigen, teils kernlosen Epithelien. Der Inhalt der geraden Harnkanälchen, der Schaltstücke und der Sammelröhren besteht aus distalwärts dichter und grobscholliger werdenden Farbstoffgerinnungsmassen, die in den Sammelröhren als derbe Zylinder einen großen Teil der Lumina völlig ausfüllen. Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen lassen degenerative Veränderungen mäßigen Grades erkennen; Kernverlust und verminderte Färbbarkeit des Kernes, dabei Auflockerung des Protoplasmas bis zu dem Grade, daß Teile der Harnkanälchen-



wandung ganz losgelöst und in das Lumen abgestoßen werden, sind stellenweise sichtbar, während andere Partien keine Veränderung aufweisen. Eisenreaktion ist nur in ganz geringem Maße in den Inhaltsmassen der Harnkanälchen nachweisbar. Das Malariaparasitenpigment findet sich in Form von Körnern verschiedener Größe, die jedoch nicht die Größe von Epithelzellkernen erreichen, in den Blutgefäßen, den Epithelien und der Lumina der gewundenen und der geraden Harnkanälchen.

Fall VI. Niere, in Alkohol konserviert, aus Deutsch-Ostafrika mit der klinischen Diagnose Schwarzwasserfieber dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten zugesandt.

Die Glomeruli sind nicht verändert und nur ganz wenige zeigen in den Kapselräumen geringe Mengen einer feinkörnigen Gerinnungsmasse, die die Eisenreaktion gibt. Die Lumenweite der gewundenen und geraden Harnkanälchen ist gegen die Norm nur wenig vermehrt. Die Epithelien der Harnkanälchen zeigen keine degenerativen Veränderungen. Der Inhalt der Harnkanälchen ist derselbe wie in Fall I beschrieben. Die Eisenreaktion der feinkörnigen Gerinnungsmassen der gewundenen Harnkanälchen ist sehr deutlich. Die Inhaltsmassen der geraden Harnkanälchen ergeben die Reaktion nicht, desgleichen nicht das Bindegewebe und die Epithelzellen. Malariaparasitenpigment findet sich nur ganz vereinzelt in Kapillaren und größeren Gefäßen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen der geschilderten 6 Fälle sind sonach die folgenden. Eine Erweiterung des Lumens der gewundenen Harnkanälchen war stets nachweisbar, doch war diese in sehr verschieden hohem Grade vorhanden. Während sie in 2 Fällen einen erheblichen Grad erreichte, konnte in den 4 anderen Fällen nur eine geringe Erweiterung festgestellt werden.

Was die Veränderungen des Epithels der gewundenen Harnkanälchen anlangt, so waren diese in einem Falle sehr ausgesprochen, in 2 weiteren Fällen waren Veränderungen mäßigen Grades zu konstatieren, bei den übrigen 3 Fällen aber waren degenerative Veränderungen des Epithels der gewundenen Harnkanälchen nicht nachweisbar. Fettdegeneration wurde auch bei dem Falle, der die stärksten degenerativen Veränderungen aufwies, nicht gefunden. Die nachweisbaren degenerativen Veränderungen bestanden in dem Verlust der Färbbarkeit des Kernes und in einem scholligen Zerfall des Epithelprotoplasmas. An dem Epithel der geraden Harnkanälchen konnten in keinem Falle nennenswerte degenerative Veränderungen nachgewiesen werden.

Die Kapselräume der Glomeruli enthielten in 5 Fällen geringe, und in einem Falle reichlichere Exsudatmassen, welche in 4 Fällen die Eisenreaktion ergaben. Die Gefäßknäuel selbst zeigten keine erkennbaren Veränderungen.

Der Inhalt des Harnkanälchensystems zeigte in allen Fällen übereinstimmende Merkmale: Gerinnungsmassen, die in den proximalen Teilen des Kanälchensystems, entsprechend dem Verhalten der Glomeruluskapselexsudate, feinkörnig sind und je weiter distal um so dichter werden und in dem gleichen allmählichen Übergange den in den proximalen Teilen fein grauen Ton mit dem gelbbraunen Farbenton der Zylinder in den distalen Teilen des Kanalsystems vertauschen. Man kann diese Übergänge verfolgen in den gewundenen Harnkanälchen, den ab- und aufsteigenden Schenkeln der Henleschen Schleifen, den Schaltstücken und den Sammelröhren. In den 4 Fällen, welche deutliche Eisenreaktion gaben, ließ sich verfolgen, daß die Reaktion der Gerinnungsmassen um so stärker eintrat, je weiter proximal im Kanälchensystem diese lagen. Ich brauche den Ausdruck Gerinnungsmassen und nicht Hämoglobin, da es unmöglich ist, in den Schnitten diese Massen als Hämoglobin zu identifizieren; die eigentliche Hämoglobinfarbe ist nur in den distalen Teilen des Kanälchensystems erkennbar, also gerade in den Teilen, welche die Eisenreaktion nicht geben. Es liegt nahe, sich die Vorstellung zu bilden, daß die Gerinnungsmassen, die in den proximalen Teilen des Kanälchensystems wasserreich und feinkörnig sind, auf ihrem Wege die Harnkanälchen abwärts einem Eindickungsprozeß durch Flüssigkeitsverlust unterworfen sind, dabei grobscholliger werden und eine Entziehung oder Reduktion ihres Eisens erfahren; doch ich wage darüber kein Urteil zu fällen, um so weniger, als nach den Untersuchungen Afanassieffs nicht ausgeschlossen ist, daß die grobscholligen, gelbbraunen Teile der Gerinnungsmassen im Bereich der Tubuli contorti abgesondert werden im Gegensatz zu den in gelöster Form die Glomeruli passierenden Derivaten des Blutzerfalles. Allerdings habe ich in meinen Fällen keine Hämoglobinschollen im Innern der Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen gesehen.

Die Ansammlung von Gerinnungsmassen in den Harnkanälchen, besonders in den Tubuli recti, den Schaltstücken und den Sammelröhren ist so beträchtlich, daß ein großer Teil der Kanälchen verstopft wird. Ich möchte diesem mechanischen Moment bei der klinischen Beurteilung der Rolle der Nierenveränderung beim Schwarzwasserfieber und besonders bei der Anurie die größte Bedeutung beimessen. Eine mehr oder minder hochgradige Erweiterung des Lumens der gewundenen Harnkanälchen habe ich, wie oben ausgeführt, stets gefunden, und zwar in besonders starkem Grade dann,

wenn Anurie dem Tode vorausgegangen war. Es ist schwierig, sich vorzustellen, wie A. Plehn es will, daß eine Innervationsstörung das Primäre beim Sistieren der Harnsekretion sei, jedenfalls hat man, wenn man einerseits die Massenhaftigkeit der Thrombenbildung in den Harnkanälchen und auf der anderen Seite die häufige Erweiterung des Lumens der gewundenen Harnkanälchen sich vergegenwärtigt, den Eindruck, daß diese Verstopfung auf rein mechanischem Wege ein Sistieren der Harnsekretion bewirken kann.

Das schwarze bis schwarzbraune Malariaparasitenpigment ist in Körnchen am häufigsten in den Gefäßen anzutreffen, doch findet es sich vereinzelt auch in den Lumina der Harnkanälchen und in den Epithelzellen. Bisweilen glückt es, das Pigmentkorn von der Parasitenteilungsform umgeben anzutreffen. Die Eisenreaktion habe ich bei diesem Pigment nie gesehen.

Rundzellenanhäufung und Bindegewebswucherung habe ich bei keinem der von mir untersuchten Fälle angetroffen.

Das die gewundenen Harnkanälchen umgebende Bindegewebe gab mehrfach die Eisenreaktion. Die Blaufärbung in dem der Basalmembran der Tubuli contorti angrenzenden Teile der Zelle erweckte dann den Eindruck, als sei eisenhaltige Flüssigkeit aus dem den Tubulus umgebenden Gewebe in die Basalmembran und den dieser angrenzenden Teil der Epithelzelle des gewundenen Harnkanälchens diffundiert. Im allgemeinen jedoch war die Eisenreaktion vorherrschend bei den Inhaltsmassen der gewundenen Harnkanälchen anzutreffen, während die Epithelzellen selbst die Reaktion nicht ergaben.

Die Befunde von Eisengehalt des Gewebes, welche durch die Reaktion mit Ferrocyankalium und Salzsäure erhoben wurden, wurden erhärtet durch Ausführung der Reaktion mit Ammoniumsulfid, welche die gleichen Resultate ergab; es ist jedoch, wie bereits A. Plehn bemerkt hat, die letztere Reaktion für das Studium des Eisengehaltes der farbstoffhaltigen Eiweißkörper der Schwarzwasserfieberorgane weniger brauchbar als die Reaktion mit Ferrocyankaliumsalzsäure, weil der grüngelbe Farbenton beim positiven Ausfall der Ammoniumsulfidreaktion dem natürlichen Farbenton der unveränderten Gerinnungsmassen der Harnkanälchen sehr ähnlich ist.

Im Zusammenhang mit der Auffassung des Zustandekommens der Anurie beim Schwarzwasserfieber auf mechanischem Wege durch Verstopfung der Harnkanälchen mit Blutfarbstoff führenden

Gerinnungsmassen liegt es nahe, die klinische Bedentung der Anurie beim Schwarzwasserfieber zu würdigen.

Ich habe 131 Schwarzwasserfieberkrankengeschichten, die von F. Plehn (32), Steudel (39), Koch (12), Kleine (14), Pause (24), Werner (42) und von der Medizinalabteilung (21, 22) des auswärtigen Amtes veröffentlicht worden sind, und ferner einige noch unveröffentlichte Krankengeschichten aus der dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten zu Hamburg angegliederten Krankenabteilung auf die Bedeutung der Anurie für den Verlauf und den Ausgang der Krankheit einer Durchsicht unterzogen. Von den 131 Krankheitsfällen endeten 31 tödlich. Diese Mortalitätsziffer ist wesentlich höher als die wirkliche des Schwarzwasserfiebers, da von manchen Autoren nur die schwer verlaufenden Fälle veröffentlicht wurden. Von den 31 Todesfällen ereigneten sich 19, d. h. 61,3%, unter den Erscheinungen der Anurie, während bei den übrigen 12 nicht von Anurie berichtet wird. Die Anurie währte im Durchschnitt 6 Tage, doch werden 5 Fälle berichtet, in denen sie länger als 10 Tage bestanden hat. Die längste Dauer der Anurie, die berichtet wird, beträgt 13 Tage.

Diesen 19 tödlich verlaufenden Fällen von Anurie stehen 4 gegenüber, in denen nach länger als 24 Stunden währender Anurie die Sekretion wieder in Gang kam. Bei 2 von diesen Fällen handelte es sich um 2tägige Anurie, von deren Nachweis durch den Katheter nichts berichtet wird; es liegt nahe anzunehmen, daß es sich nicht um völlige Anurie gehandelt hat, da, wenn die Harnsekretion gering ist, es sehr wohl 2 Tage währen kann, bevor der Harn spontan entleert wird. Bei 2 weiteren Fällen (F. Plehn) kam nach mehrtägiger Anurie die Harnsekretion wieder in Gang, doch kam es nach Verlauf einiger Tage zum Exitus der Kranken an anderweitigen Komplikationen. Bei dem von A. Plehn (31) neuerdings veröffentlichten Falle (Berliner Klin. Wochenschrift, 1906, S. 727) hat es sich nicht um völlige Anurie gehandelt, sondern um eine 6tägige Oligurie mit allerdings sehr geringen Harnmengen. Es stehen also 19 durch Anurie bedingten Todesfällen 2 Fälle von wirklicher Anurie gegenüber, in denen die Harnsekretion wieder eintrat, die aber trotzdem einen tödlichen Ausgang nahmen. Jedenfalls ist man nach den bisherigen Erfahrungen berechtigt, bei 48 Stunden währender, durch Katheterisieren nachgewiesener völliger Anurie die Prognose als ungünstig zu betrachten, wenn man den Kranken sich selbst überläßt.

Es sei mir hier gestattet, auf den von mir (42) 1902 gemachten Vorschlag der Nephrotomie bei Schwarzwasserfieberanurie zurückzukommen.

Die Nephrotomie bei Schwarzwasserfieberanurie ist seitdem, soweit mir bekannt ist, in 2 Fällen ausgeführt worden.

Über den ersten berichtet Ziemann (43): „Eine Patientin mit zweitem Schwarzwasserrezidiv bekam komplette Anurie. Während der ersten 2 Tage ungemein heftige Nierenschmerzen. Am Abend des 3. Tages Operation bei befriedigendem Kräftezustande der Patientin. Lumbalschnitt am lateralen Rande des rechten M. sacro lumbalis. Spaltung der Nierenkapsel und Abtragen derselben bis zum Hilus und Nephrotomie durch die Konvexität der Nieren. Operation gut überstanden. Es entleerten sich danach ca. 200 ccm trüben, gelbgrauen, sehr eiweißhaltigen Urins. In den folgenden Tagen wieder komplette Anurie. Exitus. Bei Sektion komplette Verstopfung der Harnkanälchen."

Von einem zweiten Fall berichtet Krüger aus Lome: „Bei dem Patienten trat, nachdem 5 Tage fast absolute Anurie bestanden hatte, nach Ausführung der Entkapslung einer Niere profuse Urinsekretion ein. Trotzdem starb der Kranke an zunehmender Schwäche."

In beiden Fällen ist also nach Ausführung der Nephrotomie nach völliger Anurie, die in einem Falle 2, im anderen 5 Tage gedauert hatte, die Harnsekretion wieder eingetreten; im Ziemannschen Falle wurden 200 ccm entleert, danach kam es wieder zu völliger Anurie, im Krügerschen Falle kam es zu profuser Sekretion.

Im Ziemannschen Falle war der Nierenschnitt mit der Dekapsulation verbunden und, wie mir Herr Prof. Ziemann kürzlich mitgeteilt hat, die Wunde nur teilweise geschlossen worden.

Ich möchte das Offenhalten der Nieren- und Weichteilwunde, mit anderen Worten die Nephrostomie im Gegensatz zur Nephrotomie, für wichtig halten für das Zustandebringen eines dauernden Harnabflusses; es dürfte sich also empfehlen, durch lockere Tamponade eventuell Drainage den konstanten Abfluß des Harns aus der Weichteilwunde nach außen zu ermöglichen.

James Israel (10) berichtet von einem Fall, in welchem er bei einer durch Nierentuberkulose bedingten völligen Anurie durch die Nephrostomie die Harnsekretion wieder in Gang brachte. Israel schildert sein Vorgehen folgendermaßen: „Nach Umschnürung des

Gefäßstieles mit Hilfe eines Gummidrains wird der Schnitt über den größten Teil des konvexen Randes geführt und bis in das Becken vertieft. Lockere Tamponade der gespaltenen Niere. 24 Stunden nach Ausführung der Operation war der Verband stark urinös durchtränkt, und von da ab entstand eine wahre Harnflut aus der Wunde, während nichts in die Blase gelangte. Erst am 12. Tage wurden kleine Mengen per vias naturales entleert, um allmählich zuzunehmen, bis schließlich bei der Entlassung (3 Monate nach der Operation) die gesamte Harnmenge von 1800 ccm auf normalem Wege entleert wurde."

Was die einfache Dekapsulation ohne Nephrostomie anlangt, so ist der Erfolg, den Krüger bei nur einseitiger Ausführung der Operation in der Herbeiführung von profuser Sekretion gehabt hat, dem Anscheine nach größer gewesen als der der Dekapsulation in Verbindung mit der Nephrostomie.

Der Kräftezustand der Patienten ist in den ersten Tagen der Anurie häufig, wie aus den Krankengeschichten hervorgeht, ein leidlich guter, so daß die Gefahr des Zugrundegehens unmittelbar durch die Schwere des Eingriffs in vielen Fällen nicht besteht. Die Wirkungsweise der Nephrostomie, wie ich sie mir vorstelle, besteht darin, daß einerseits der intrakapsuläre Druck durch die Spaltung beseitigt wird, und anderseits darin, daß rein mechanisch ein großer Teil der Harnkanälchen durch den Schnitt geöffnet und wegsam gemacht wird. Das Hindernis sitzt ja, wie aus dem pathologisch-anatomischen Befunde bei der Schwarzwasserniere hervorgeht, vor allem in den Sammelröhren, demnächst in den geraden Harnkanälchen, jedenfalls in den distal gelegenen Teilen des Kanälchensystems, so daß die geöffneten proximalen Harnkanälchenteile durch den Schnitt wieder wegsam werden. Das Hindernis des Harnabflusses, nämlich die verstopften distalen Partien des Kanalsystems, wenigstens zeitweise auszuschalten, scheint die Nephrotomie nach den vorliegenden Erfahrungen imstande zu sein. Eventuell käme in Frage, durch einen senkrecht auf den Longitudinalschnitt geführten Querschnitt, wie er neuerdings empfohlen worden ist, die Anzahl der geöffneten Harnkanälchen zu vermehren.

Ziemann (43) stellt für die Operation folgende Indikationen auf. Die Operation kommt in Frage:

1. wenn die komplette Anurie nach 24 Stunden noch nicht beseitigt ist;

2. wenn der Kräftezustand und der Puls gut ist;

3. wenn ausgesprochene Nierenkolik besteht als Zeichen eines erhöhten intrarenalen Drucks, der dringend zu beseitigen wäre,

und er fügt dieser Indikationsstellung einschränkend hinzu: „Je mehr die intrarenale Hyperämie nachläßt, je mehr die Konsolidierung der den Verschluß der Harnkanälchen bedingenden Massen fortschreiten, desto mehr dürften die Aussichten für die Operation schwinden. Danach wäre 24—36 Stunden nach Eintritt der kompletten Anurie der geeignetste Zeitpunkt für die Operation.

Den unter 1. und 2. angeführten Indikationen schließe ich mich an mit dem Hinzufügen der Forderung, daß die 24stündige Dauer der völligen Anurie durch den Katheter erwiesen ist. Die Forderung der ausgesprochenen Anzeichen für Nierenkolik läßt man, glaube ich, besser fallen, da Schmerzen in der Nierengegend bei Schwarzwasserfieberanurie häufig nicht bestehen, obgleich später durch die Sektion festgestellt wurde, daß eine durch Verstopfung der Harnkanälchen bedingte Anschwellung der Niere bestand. Der Zusatz Ziemanns, welcher die Operation länger als 48 Stunden nach Eintritt der Anurie als weniger aussichtsreich bezeichnet wegen der dann eingetretenen Konsolidierung der Thromben, scheint weniger ins Gewicht zu fallen, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die eigentlichen, die Harnsekretion hindernden Thromben nur in den distalen Teilen des Kanälchensystems ihren Sitz haben, während die nur mit lockeren Gerinnseln mehr oder weniger gefüllten proximalen Teile des Kanälchensystems ja durch den Schnitt geöffnet werden.

Es bleiben also als Indikationen für die operative Behandlung der Anurie bestehen:

1. wenn die durch Katheterisieren erwiesene komplette Anurie nach 24—48 Stunden noch nicht beseitigt ist. Der Kräftezustand wird maßgebend sein, ob man nach 24 Stunden sich entschließt, noch einen zweiten Tag zu warten;

2. wenn der Kräftezustand und der Puls den Eingriff gestatten.

Endlich ist noch die Frage zu erörtern, ob man gleich doppelseitig, oder nur einseitig operiert. Die Erfahrung Krügers scheint dafür zu sprechen, daß man sich zunächst mit einseitiger Operation begnügen kann, wie ja auch nach sonstigen Erfahrungen eine Niere allein der Aufgabe der Harnausscheidung vollkommen zu genügen imstande ist.

Ich bin mir wohl bewußt, daß die bisherigen Erfahrungen, die mit der Operation gemacht sind, nicht genügen, dieselbe rückhaltlos zu empfehleu, ich hielt mich nur verpflichtet, von diesen Erfahrungen Mitteilung zu machen; unter Berücksichtigung der besprochenen einschränkenden Indikationsstellung glaube ich, daß die operative Behandlung der Schwarzwasserfieberanurie bei sonst aussichtslosen Fällen in Frage kommt.

Schlußfolgerungen:

1. Beim Schwarzwasserfieber ist eine mehr oder minder hochgradige Erweiterung der Harnkanälchen die Regel.

2. Degenerative Veränderungen im Epithel der Harnkanälchen gehören nicht notwendig zum Bilde der Nierenveränderung beim Schwarzwasserfieber, doch werden Epitheldegenerationen nicht selten (bei meinen Untersuchungen in der Hälfte der Fälle) angetroffen.

3. Die blutfarbstoffhaltigen Inhaltsmassen des Harnkanälchensystems nehmen in distaler Richtung an Dichte zu; in gleichem Maße werden die in den proximalen Teilen feinkörnigen Massen durch Gerinnungsmassen scholligen Charakters und intensiverer gelbbrauner Färbung ersetzt.

4. In den Fällen, in denen die Schwarzwasserniere die Eisenreaktion ergibt, ist diese fast ausschließlich auf die Rindenpartien beschränkt, und zwar ergeben die Inhaltsmassen der gewundenen Harnkanälchen die Reaktion am stärksten.

5. Die operative Behandlung der Schwarzwasserfieberanurie (Dekapsulation bzw. Nephrostomie) kommt in Betracht:
   a) wenn die durch Katheterisieren erwiesene komplette Anurie nach 24—48 Stunden noch nicht beseitigt ist;
   b) wenn der Kräftezustand nnd der Puls den Eingriff gestatten.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Dr. Fahr, Prosektor am Hafenkrankenhaus zu Hamburg, für seine liebenswürdige Beratnng bei dem pathologisch-anatomischen Teil der Arbeit meinen ergebensten Dank zu sagen.

Benutzte Literatur.

1. Afanassieff, Über Icterus und Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Toluylendiamin. Z. f. klin. Med. 1883.
2. — Pathologisch-anatomische Veränderungen in den Nieren und d. Leber usw. Virchows Archiv, Bd. 98.
3. — Beitrag zur Pathologie der Malariainfektion. Virch. Arch., Bd. 84, 1881.

4. Berenger Ferraud, La fievre bilieuse hematuriqne. Paris 1874.
5. Bridgos Adams, Hämoglobinausscheidnng in d. Niere. Leipzig 1880.
6. Donath, Paroxysmale Hämoglobinurie. Z. f. kl. Med., Bd. 52, 1904.
7. Donath u. Landsteiner, Paroxysmale Hämoglobinurie. M. Med. W. 1904, Nr. 36.
8. Edebohls, Snrgical treatment of Brights disease. New York 1904.
9. De Haan, Die Nieren beim Schwarzwasserfieber. Arch. f. Schiffs- n. Tropenhygiene, 1905.
10. Israel, Über den Einfluß der Nierenspaltung auf aknte und chronische Krankheitsprozesse des Nierenparenchyms. Mitt. a. d. Grenzgebieten d. M. n. Ch., 1899, V., Heft 3.
11. Iwanowics, Experimentello Untersucbungen über Icterus. Z. f. Heilkunde 1904, S. 24.
12. Kocb, Über Scbwarzwasserfieber. Z. f. Hyg. u. Infkrkh., Bd. 30.
13. Kocb, R., Das Scbwarzwasserfieber. Arb. aus d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 14, Heft 2.
14. Kleine, Über Schwarzwasserfiober. Z. f. Hyg., Bd. 38, S. 472.
15. Kiener, Les alterations des reins dans l'impaludisme. Compt. rend. 1877.
16. Kelsch und Kiener. Arch. d. Pbysiol. norm. et patholog. 1882.
17. — — Maladies des pays chands. Paris 1889.
18. Lebedeff, Zur Kenntnis der feineren Veränderungen der Niere bei Hämoglobinausscheidnng. Virch. Arch. 91.
19. Marchand, Über die Intoxikation durch chlorsaure Salze. Virch. Arcb., Bd. 77.
20. Marcbiava und Bignami. Malarial haemoglobinuria. Twentieth century practice. New York 1901, S. 499—501.
21. Medizinalberichte über die dentschen Schntzgebiete 1904/05.
22. Medizinalberichte über die deutschen Scbutzgebiete 1903/04.
23. Mense, Ans einer Umfrage über das Schwarzwasserfieber. Arcb. f. Scbiffs- n. Tropenhyg. 1899, Nr. 2—4.
24. Panse, Schwarzwasserfieber. Z. f. Hyg. u. Infkrkb. 1902. Bd. 42.
25. Pellarin, Arcb. d. med. nav. 1865.
26. Plehn, A., Ergebnisse einer Umfrage über das Schwarzwasserfiobor. Arch. f. Scbiffs- u. Tropenbyg. 1899, Bd. 3.
27. — Verhütung nnd Behandlung des Schwarzwasserfiebers. Arcb. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 7, Nr. 12.
28. — Scbwarzwasserfieber und Chininpropbylaxe. D. m. W. 1902, Nr. 38.
29. — Die Nieren beim Schwarzwassorfieber. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene 1903.
30. — Ätiologie und Pathogenese des Schwarzwasserfiebers. Virehows Archiv, Bd. 174.
31. — Ursachen, Verbütnng und Behandlung der bämoglobinnrischen Fieber. Medizinisobe Klinik 1906, Nr. 31—34.
32. Plebn, F., Die Kamerunküste. Berlin 1898.
33. — Über Scbwarzwasserfieber an der afrikaniscben Westküste. D. m. W. 1895.
34. — Erwid. auf Below: Schwarzwasserfieber ist Gelbfieber. D. m. W. 1895, S. 485.

35. Plehn, F., Zur Ätiologie des Schwarzwasserfiebers. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene 1899, Bd. 3.
36. Ponfick, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion. Virch. Arch., Bd. 62, 1875.
37. Ruge, Malariakrankheiten. Jena 1906.
38. Stephens, Black water fever. Thompson Yates a Johnston Laboratories. Rep. Vol. V. part. 1, 03.
39. Steudel, Die perniziöse Malaria in Deutsch-Ostafrika. Leipzig 1894.
40. — Für Chininbehandlung des Schwarzwasserfiebers. D. m. W. 1895, S. 668. Münch. m. W. 1895, S. 1003.
41. Stieda, Einige histologische Befunde bei tropischer Malaria. Zentralbl. f. a. Path. u. p. A. 1893, 4.
42. Werner, Ist bei Schwarzwassorfieberanurie die Nephrotomie indiziert? D. m. W. 1902, Nr. 42.
43. Ziemann, Monographie über Malaria. Menses Handbnch d. Tropenkrankheiten, Bd. III, S. 585—586.
44. Zuszezki, Die Veränderungen der Niere bei Intermittens. In.-Diss. 1870.

Verzeichnis der Abbildungen.

(Die Zeichnungen wurden teils von der Zeichnerin des Institus, Frl. Hartmann, teils vom Verfasser angefertigt.)

Fig. 1. Tafel I. Verstopfung der geraden Harnkanälchen. (Gefrierschnitt durch die Marksubstanz von Fall 1. Glyzerin. Vergr. 166.)

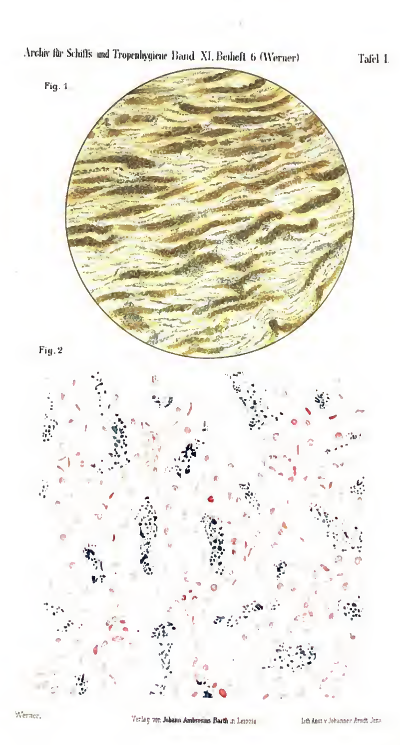
Fig. 2. Tafel I. Eisenreaktion mit Ferrocyankalium. Salzsäure in den gewundenen Harnkanälchen. (Material von Fall 6. Färbung nach Stieda. Vergr. 325.)

Fig. 3. Tafel II. Nephritische (degenerative) Veränderungen des Epithels der gewundenen Harnkanälchen. (Material von Fall 4. Vergr. 325.)

Fig. 4. Tafel II. Erweiterung des Lumens der gewundenen Harnkanälchen. (Material von Fall 5. Vergr. 325.)

Fig. 5. Taf. III. Verschiedene Beschaffenheit der Inhaltsmassen des Harnkanälchensystems in den Glomerulis, den gewundenen Harnkanälchen, den geraden Harnkanälchen und den Schaltstücken. (Material von Fall 1. Vergr. 180.)

Fig. 6. Tafel III. Verschiedene Beschaffenheit der Gerinnungsmassen in den absteigenden und aufsteigenden Schenkeln der Henleschen Schleifen. (Material von Fall 4. Vergr. 325.)



Werner.

Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig

Lith Anst v Johannes Arndt, Jena



Fig. 3

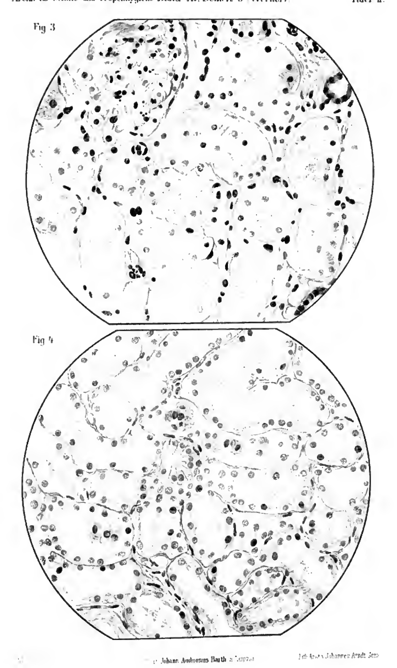


Fig. 4

Johann Ambrosius Barth in Leipzig

Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena

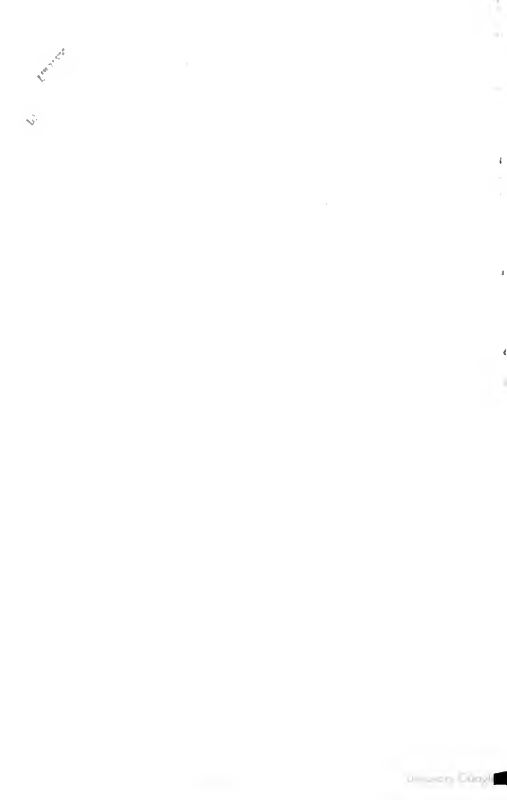
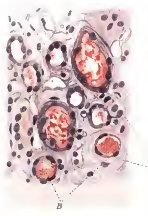


Fig. 5.

Fig. 6

Erklärung zu Fig. 5

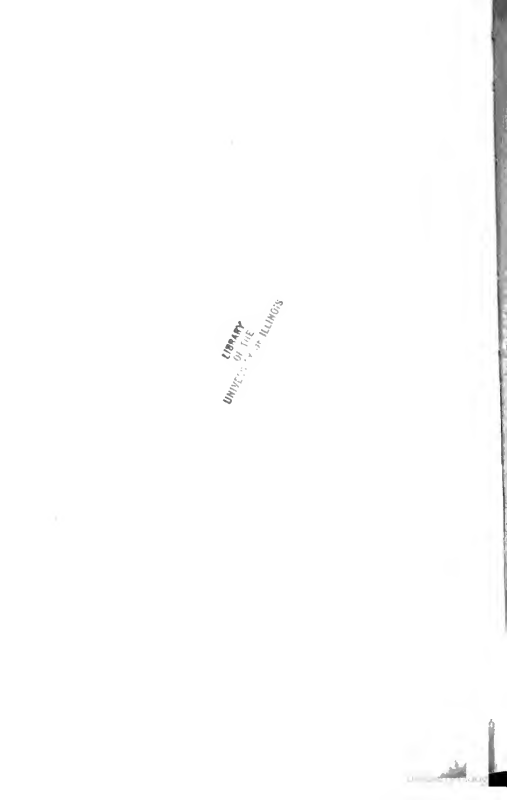
A Gerades Harnkanälchen mit aus groberen Schollen bestehenden Gerinnungsmassen.
B Gewundenes Harnkanälchen mit feinkörnigen Gerinnungsmassen
C Schaltstück mit aus groberen Schollen bestehenden Gerinnungsmassen
D Kapselexsudat



Erklärung zu Fig. 6.

A Aufsteigende Schenkel mit scholligen Gerinnungsmassen.
B Absteigende Schenkel mit feinkörnigen Gerinnungsmassen

Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig. Lith Anst v Johannes Arndt, Jena








G.E. STECHERT
& Co.
NEW YORK

